



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO



**Síntese de um novo análogo estrutural da clovamida a partir de um aduto
de Morita-Baylis-Hillman**

GABRIELLE DE SOUZA AUGUSTO PEREIRA

João Pessoa- PB
Março, 2015

GABRIELLE DE SOUZA AUGUSTO PEREIRA

**Síntese de um novo análogo estrutural da clovamida a partir de um aduto
de Morita-Baylis-Hillman**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do
curso de Graduação em Farmácia
do Centro de Ciências da Saúde,
da Universidade Federal da
Paraíba como parte dos requisitos
para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: **Prof. Dr. Ionaldo José Lima Diniz Basílio**

Coorientador: **Prof. Dr. Kristerson Reinaldo de Luna Freire**

João Pessoa- PB
Março, 2015

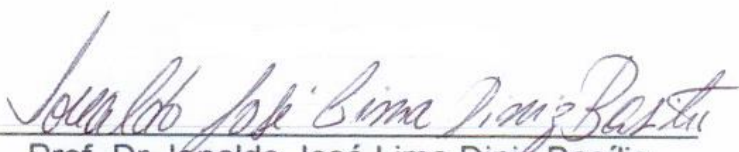
GABRIELLE DE SOUZA AUGUSTO PEREIRA

Síntese de um novo análogo estrutural da clovamida a partir de um aduto de Morita-Baylis-Hillman.

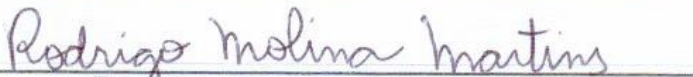
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do
curso de Graduação em Farmácia
do Centro de Ciências da Saúde,
da Universidade Federal da
Paraíba como parte dos requisitos
para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

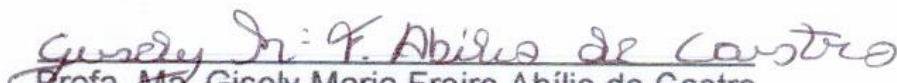
Aprovada em março de 2015

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Ronaldo José Lima Diniz Basílio


Prof. Dr. Kristerson Reinaldo de Luna Freire


Prof. Dr. Rodrigo Molina Martins


Profa. Msc. Gisely Maria Freire Abílio de Castro

P436s Pereira, Gabrielle de Souza Augusto.

Síntese de um novo análogo estrutural da clovamida a partir
de um aduto de Morita-Baylis-Hillman / Gabrielle de Souza Augusto
Pereira. - - João Pessoa: [s.n.], 2015.
37f. : il.

Orientador: Ionaldo José Lima Diniz Basílio.

Co-orientadora: Kristerson Reinaldo de Luna Freire.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Clovamida. 2. Morita-Baylis-Hillman. 3. Amidas.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Bebeto e Têca, por todo amor e esforço para que eu pudesse chegar até aqui. E ao meu irmão, Igor, por acompanhar junto a mim cada vitória. A vocês dedico todas as minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Há 5 anos fiz uma das maiores escolhas da minha vida, regida pelo dom e motivada pelo amor chego à realização de um dos meus sonhos: ser Farmacêutica.

A minha alegria trazia leveza aos meus dias, só que foi preciso ter muita coragem para enfrentar os obstáculos e muita fé para seguir em frente, porém havia sempre a certeza de que no final tudo ia dar certo.

Agradeço, primeiramente, à Deus que é minha fortaleza e minha luz, por abençoar meu caminho com pessoas de coração generoso.

Ao meu porto seguro, Alberto Jorge Augusto Pereira e Terezinha Maria de Souza Augusto Pereira, por todos os princípios ensinados, pelo amor transmitido no olhar, no abraço, no cuidado, pela amizade, compreensão e confiança, sou reflexo de vocês.

À Igor Alberto, meu irmão por ser meu exemplo de determinação e confiança.

Ao meu namorado, Rocello Ramalho, por todo companheirismo, amor, paciência e apoio nesta reta final.

Ao meu coorientador, Kristerson Freire que me acolheu e me orientou no mundo da pesquisa e com este trabalho. Agradeço pelos ensinamentos científicos e de vida, ao profissionalismo, competência e dedicação.

Ao meu orientador, Ionaldo Basílio, e à banca examinadora, por terem aceitado colaborar com este trabalho.

A todo corpo docente da Universidade Federal da Paraíba que vieram a contribuir com a minha formação, proporcionando o conhecimento não apenas científico, mas uma manifestação de caráter, responsabilidade e profissionalismo. Em especial àqueles do Departamento de Ciências Farmacêuticas, terão os meus eternos agradecimentos.

As meninas do Laboratório de Fitoquímica, por terem me recebido maravilhosamente bem, e pela amizade firmada. Agradeço por todo companheirismo, ajuda e ensinamentos, em especial à doutoranda Jéssica Celestino.

Aos meus familiares que sempre torceram por mim, e me apoiaram quando eu mais precisei.

A minha grande amiga Ryldene Marques, que compartilhou comigo esses 5 anos de curso. Você é uma amiga para toda a vida, juntamente com Rayssa Marques. Obrigada por confiarem sempre em mim, e por estarem comigo em cada etapa, vocês são anjos que a vida me presenteou.

Aos meus amigos que compartilharam comigo desse sonho, entendendo minhas ausências e comemorando vitórias. Um agradecimento especial àqueles que sempre estiveram comigo, que são verdadeiras irmãs: Hayssa Medeiros, Larissa França, Camila Junqueira, Yasmin de Lima, Priscila França, Camilla Gambarra.

Sou grata a todos que contribuíram de alguma forma com a realização deste trabalho e deste sonho.

"Não tenhas medo. Basta ter fé!"
Mc 5,36

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da clovamida (1) e do ácido rosmarínico (2)	11
Figura 2. Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz, CDCl ₃) do aduto MBH 01	20
Figura 3. Espectro de RMN de ¹³ C (250 MHz, CDCl ₃) do aduto MBH 01	20
Figura 4. Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz, CDCl ₃) do aduto MBH 02	21
Figura 5. Espectro de RMN de ¹³ C (250 MHz, CDCl ₃) do aduto MBH 02	22
Figura 6. Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz, CDCl ₃) do aduto MBH 03	23
Figura 7. Espectro de RMN de ¹³ C (250 MHz, CDCl ₃) do aduto MBH 03	24
Figura 8. Espectro de I.V do aduto MBH 04	25
Figura 9. Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz, CDCl ₃) do aduto MBH 04	26
Figura 10. Espectro de RMN de ¹³ C (250 MHz, CDCl ₃) do aduto MBH 04	27
Figura 11. Espectro de I.V do ácido de MBH 04	28
Figura 12. Espectro de RMN de ¹ H (250 MHz, CDCl ₃) do ácido MBH 04	29
Figura 13. Espectro de RMN de ¹³ C (250 MHz, CDCl ₃) do ácido MBH 04	29
Figura 14. Espectro de I.V da amida MBH 04	30
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H (250 MHz, CDCl ₃) da amida MBH 04	31
Figura 16. Espectro de RMN de ¹³ C (250 MHz, CDCl ₃) da amida MBH 04	32

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	12
Esquema 2. Etapas envolvidas no mecanismo de reação de Baylis-Hillman.....	14
Esquema 3. Síntese de amidas utilizando carbodiimidas.....	15
Esquema 4: Retrossíntese de adutos de MBH e derivados ácidos carboxílicos.....	15
Esquema 5. Retrossíntese de análogos da clovamida.....	16
Esquema 6. Reagentes e condições: a. DABCO, acrilato de metila.....	16
Esquema 7. Reagentes e condições: a. LiOH, Acetonitrila: H ₂ O (1:1), 50-60°C.....	17
Esquema 8. Reagentes e condições: a. DCC, piridina, fenil-etil-amina, t.a.....	18
Esquema 9. Reação de MBH com o <i>p</i> - NO ₂ - benzaldeído.. ..	19
Esquema 10. Reação de MBH com o <i>p</i> -anisaldeído comercial.....	21
Esquema 11. Reação de MBH com o 2-cloroquinolina-3carboxaldeído comercial.....	22
Esquema 12. Reação de MBH com o 3,4,5-trimetoxibenzaldeído.....	24
Esquema 13. Reagentes e condições: a. LiOH, Acetonitrila:H ₂ O (1:1), 50-60°C.....	27
Esquema 14. Reagentes e condições: a. DCC, piridina, fenil-etil-amina, t.a.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CDCl₃	Clorofórmio Deuterado
DABCO	1,4- diazabicyclo [2.2.2.] octano
DCC	Dicicloexilcarbodiimida
EtOAc	Acetato de Etila
HCl	Ácido Clorídrico
HIV-1	Vírus da Imunodeficiência Humana- 1
H₂O	Água
IV	Infravermelho
LiOH	Hidróxido de Lítio
L- DOPA	L-3,4- dihidroxifenilalanina
MBH	Morita- Baylis- Hillman
Na₂SO₄	Sulfato de Sódio Anidro
PCy₃	Tricicloexilfosfina
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
UV	Ultravioleta

RESUMO

PEREIRA, G. S. A.; **Síntese de um novo análogo estrutural da clovamida a partir de um aduto de Morita-Baylis-Hillman**. 2015. 37f. Trabalho de Conclusão de Curso - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

A Clovamida é uma amida do ácido caféico com a L-DOPA (L-3,4-dihidroxifenilalanina). Sua estrutura é muito similar ao ácido rosmarínico, um análogo éster mais conhecido, de ocorrência em várias plantas da família Lamiaceae e, ambas apresentam atividades biológicas importantes, tornando-se compostos bioativos interessantes para pesquisas farmacêuticas e alimentícias, despertando o interesse de pesquisadores em descobrir novos usos e potencialidades destes compostos e seus derivados. Neste sentido, propõe-se a síntese de novos análogos da clovamida a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH), que são obtidos de forma simples, com baixo custo, fácil obtenção e com elevada diversidade estrutural, a partir de aldeídos comerciais, acrilato de metila e 1,4- diazabicyclo [2.2.2.] octano (DABCO), como catalisador. Para tanto, foram sintetizados e caracterizados os adutos de MBH derivados do *p*-NO₂-benzaldeído, *p*-anisaldeído, 2-cloroquinolina-3-carboxaldeído e 3,4,5-trimetoxibenzaldeído. A partir de um dos adutos de MBH, foi realizada a hidrólise básica do éster para gerar seu correspondente ácido. Do ácido obtido, foi realizada a reação de amidação, em que o análogo da clovamida foi sintetizado utilizando fenil-etil-amina na presença de dicicloexilcarbodiimida (DCC) e piridina. O aduto de MBH 3,4,5-trimetoxibenzaldeído e o seu derivado ácido obtiveram bons rendimentos 77% e 71%, respectivamente. A amida, análogo da clovamida a partir do aduto 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, obteve rendimento de 40%. Seis compostos foram obtidos, purificados e caracterizados por RMN ¹H e RMN ¹³C e, para os derivados do aldeído 3,4,5-trimetoxibenzaldeído também realizou a técnica de infravermelho. Pretende-se obter os análogos da clovamida a partir dos outros adutos de MBH obtidos, utilizando a mesma reação de amidação.

Palavras-chave: Clovamida, Morita-Baylis-Hillman, Amidas

SUMÁRIO

I.	INTRODUÇÃO	11
II.	REFERENCIAL TEÓRICO	12
	II.I: A CLOVAMIDA E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS	12
	II.II: REAÇÃO DE MORITA BAYLIS- HILLMAN (MBH)	12
	II. III: SÍNTESE DE AMIDAS	14
III.	OBJETIVOS	15
	III.I OBJETIVOS GERAIS	15
	III.II OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
IV.	METODOLOGIA	16
V.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
VI.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
VII.	REFERÊNCIAS	33

I. INTRODUÇÃO

Clovamida é uma amida do ácido caféico com a *L*-DOPA (*L*-3,4-dihidroxifenilalanina) (**Figura 1**), sendo descrita pela primeira vez por Yoshihara e col. (1974) como constituinte do trevo vermelho (*redclover*; *Trifolium pratense*) e mais recentemente em amêndoa e extrato de cacau (*Theobroma cacao*) (SANBOGI et al., 1998). Sua estrutura é muito similar ao ácido rosmarínico (**Figura 1**), um análogo éster de ocorrência em várias plantas da família Lamiaceae e, especialmente em alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) (ARLORIO et al., 2007), responsável por uma gama de atividades biológicas importantes, tais como atividade antioxidante (JIN et al., 2013), antimutagênica (VENKATACHALAM, et al., 2013) e prevenção e combate do desenvolvimento da doença de Alzheimer (ALKAM et al., 2007) e Parkinson (ONO e YAMADA, 2006); (MASUDA, et al., 2006).

As clovamidas são de difíceis obtenção por isolamento, elas tem sido investigadas menos que o ácido rosmarínico, mas a síntese eficiente de clovamidas (ARLORIO et al., 2008), em conjunto com a detecção de clovamidas nos alimentos comuns, tais como cacau e café, desencadeou recentemente a investigação sobre as propriedades biológicas destes compostos. (PARK E SCHOENE, 2003).

Dentre os principais efeitos relacionados a clovamida, destacam-se atividade antioxidante (LOCATELLI et al., 2009), efeitos neuroprotetores (FALLARINI et al., 2009), propriedades anti-inflamatórias (ZENG et al., 2011), inibe a peroxidação lipídica em sistemas lipossomais (LOCATELLI et al., 2013), exibe atividade antiadesiva contra *Helicobacter pylori* (NIEHUES et al., 2011), além de inibidor da enzima HIV integrase (LEE et al., 2007).

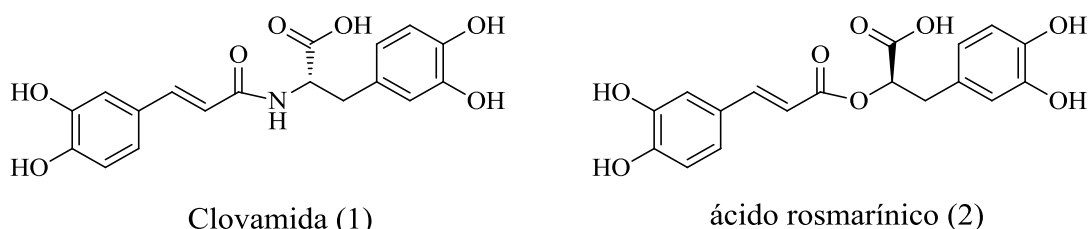
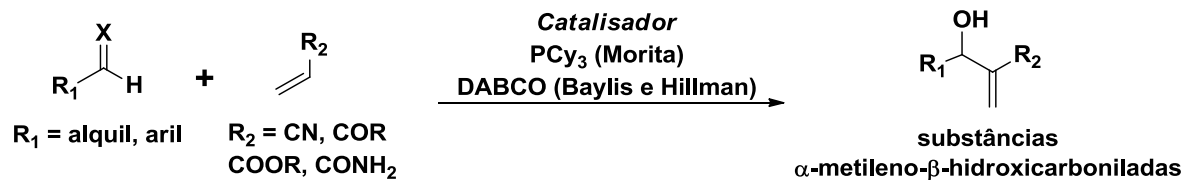


Figura 1: Estrutura da clovamida (1) e do ácido rosmarínico (2).

Todas estas propriedades fazem do ácido rosmarínico e da clovamida compostos bioativos interessantes para pesquisas farmacêuticas e alimentícias, e têm despertado o interesse de pesquisadores em descobrir novos usos e potencialidades destes compostos e seus derivados (BULGAKOV, INYUSHKINA e FEDOREYEV, 2012); (PARK et al., 2008); (KIFERLE et al., 2013). Neste sentido, nosso interesse é sintetizar novos análogos da clovamida com potencial atividade biológica, para serem testados, especialmente, como leishmanicidas e anti-inflamatórios. Para isso, pretende-se utilizar como substratos adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

A reação de Morita Baylis- Hillman (**Esquema 1**), conhecida desde 1968 (BAYLIS; HILLMAN, 1972) pode ser definida, de um modo geral, como uma reação de condensação entre carbonos eletrofílicos sp^2 (geralmente um aldeído) e a posição α de uma olefina

contendo grupos retiradores de elétrons (derivado acrílico), catalisada por amina terciária ou fosfina, levando à formação de uma nova ligação σ C-C (**Esquema 1**).



Esquema 1. Reação de Morita-Baylis-Hillman.

A síntese de produtos naturais e substâncias bioativas a partir de adutos de MBH tem se mostrado eficiente, dando origem à preparação de várias moléculas comercialmente úteis, de maneira simples e versátil (BASAVAIAH, REDDY e BADSARA, 2010); (BASAVAIAH, RAO, SATYARAYAMA, 2003).

Grupos de pesquisas vêm utilizando os adutos de MBH, que apresentam como principais características a presença de três grupos funcionais, como substratos para a síntese de moléculas biologicamente ativas (AMARANTE, CAVLLARO e COELHO, 2010); (SILVEIRA e COELHO, 2005); (COELHO e ROSSI, 2002). Recentemente, têm-se explorado a atividade leishmanicida de adutos de MBH contra *L. amazonenses* e *L. chagasi*, demonstrando o potencial antiparasitário desta classe de moléculas (LIMA-JUNIOR e VASCONCELLOS, 2012); (LIMA-JUNIOR et al., 2010). Em adição, Falcão e colaboradores (2013) evidenciaram o potencial leishmanicida de derivados do ácido rosmarínico contra a forma promastigota de *L. braziliensis*.

A abordagem descrita neste projeto visa atender à necessidade de estudos de novas alternativas terapêuticas, a descoberta de novos candidatos a fármacos e o possível desenvolvimento de novos medicamentos úteis no tratamento de doenças infecciosas, representando inovação tecnológica no setor farmacêutico nacional.

II. REFERENCIAL TEÓRICO

II.I A Clovamida e suas atividades biológicas

A Clovamida (*N*-cafeoil-*L*-di-hidroxifenilalanina), o análogo amida do ácido rosmarínico, pertence a uma família de conjugados de ácidos polifenólicos estruturalmente relacionados, em primeiro lugar descrito em trevo (*Trifolium pratense*) (YOSHIHARA et al., 1974), e mais tarde em cacau (*Theobroma cacao*) (SANBONGI et al., 1998), *Capsicum* spp e grãos de café (*Coffea arabica*) (CLIFFORD et al., 1989).

Os compostos fenólicos são produtos do metabolismo secundário das plantas, caracterizados como compostos aromáticos que possuem hidroxilas como substituintes. Bioquimicamente, originam-se de duas vias principais, a do chiquimato e a do acetato, ambas derivadas do metabolismo da glicose (SALVADOR e ALENCAR 2011).

Polifenóis são as principais frações antioxidantes ativas, e particularmente, do cacau, a catequina, epicatequina e procianidinas tem sido sugeridos como potentes compostos bioativos (HEO e LEE, 2005). No entanto, outro menor constituinte fenólico do cacau, tal como a clovamida, deve ser considerada e mais investigada pelas suas propriedades benéficas à saúde (LOCATELLI et al., 2013).

A estrutura da clovamida está relacionada com alguns ligantes β -adrenérgicos (dobutamina, denopamina), e a clovamida derivado de N-coumaroildopamina e N-cafeoidopamina (também encontrado no cacau) demonstram ser potentes agonistas dos receptores adrenérgicos β_2 importantes no tratamento da asma (PARK, 2005). Além disso, é capaz de suprimir as interações plaquetas-leucócitos através da inibição da expressão da P-selectina (PARK e SCHOENE, 2006). Trata-se de um composto interessante para a atividade antioxidante (ARLORIO et al., 2008) e afinidade de ligação singular para o domínio SH₂ p56 lck, assim destacando propriedades para o tratamento amplo de doenças humanas, tais como cancro, doença auto-imune, osteoporose e doenças inflamatórias crônicas (PARK et al., 2007).

Os derivados de fenilpropanoides apresentam, em muitos casos, atividades antivirais. O ácido rosmarínico, por exemplo, inibe a proteína HIV integrase (VALDERRAMA et al., 2012). A atividade antirretroviral de vários análogos estruturais de fenilpropanoides, tais como o acetato de galangal e os ácidos cafeico, ferúlico e cinâmico foram reportados na literatura (OHIGASHI, et al., 2000)(BAILLY e COTELLE, 2005)

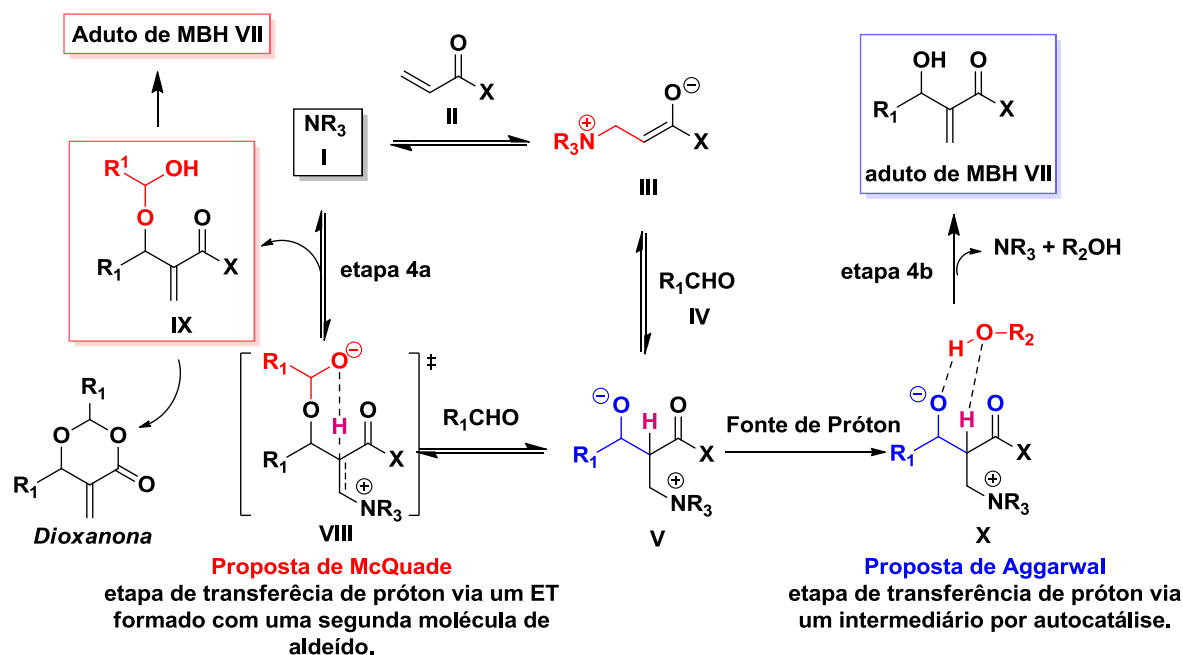
Estudos recentes demonstram que, os efeitos neuroprotetores contra o estresse oxidativo da clovamida e do ácido rosmarínico parecem estar relacionados com os antioxidantes, por meio da propriedade de eliminação de radicais destes compostos e a sua capacidade para modular algumas cascatas de eventos intracelulares que conduzem à morte neuronal (FALLARINI et al., 2009). Além disso, a clovamida e o ácido rosmarínico inibiram a produção e liberação de citocinas, sendo em todos os testes a clovamida o composto mais potente, tornando-a um possível composto bioativo com atividade anti-inflamatória em células humanas (ZENG et al., 2011).

II. II Reação de Morita Baylis-Hillman (MBH)

A reação de MBH pode, em alguns aspectos, ser equiparável a algumas metodologias para obtenção de substâncias β -hidroxicarboniladas (COELHO e ALMEIDA, 2000). Esta reação apresenta características que evidenciam sua vantagem como método sintético, tais como ser régio- e quimiosseletiva. Do ponto de vista estrutural seus adutos são moléculas polifuncionalizadas de grande interesse sintético e podem ser preparados em condições reacionais brandas. Além dessas características, a reação de MBH é uma transformação eficiente no que diz respeito à economia de átomos, todos os átomos presentes nos reagentes de partida estão incorporados no produto (BASAVAIAH, RAO e SATYARAYAMA, 2003); (BASAVAIAH, REDDY e BADSARA, 2010); (COELHO e ALMEIDA, 2000).

O mecanismo mais aceito para a reação de MBH envolve quatro etapas (COELHO e ALMEIDA, 2000). Na primeira etapa, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária **(I)** ou fosfina) ao sistema α,β -insaturado **(II)**, gerando o *zwitterion* **(III)**. A adição aldólica entre **(III)** e o aldeído **(IV)** gera o alcóxido **(V)**, que sofre uma transferência de

próton, em um estado de transição cíclico de seis membros (**VIII e/ou X**), para fornecer o enolato que sofre a eliminação da base levando ao produto **VII** (aduto de MBH), com regeneração do catalisador (**I**), que volta ao ciclo catalítico. Esta etapa de transferência de prótons pode ser realizada via um estado de transição com uma segunda molécula de aldeído (proposta de McQuade) (PRICE et al., 2005a e b) ou autocatalisada por uma fonte de prótons (proposta de Aggarwal) (AGGARWAL, FULFORD e LLOYD-JONES, 2005);(ROBIETTE, AGGARWAL e HARVEY, 2007);(FREIRE, 2011).



Esquema 2: Etapas envolvidas no mecanismo de reação de Baylis-Hillman. (Fonte: FREIRE, 2011)

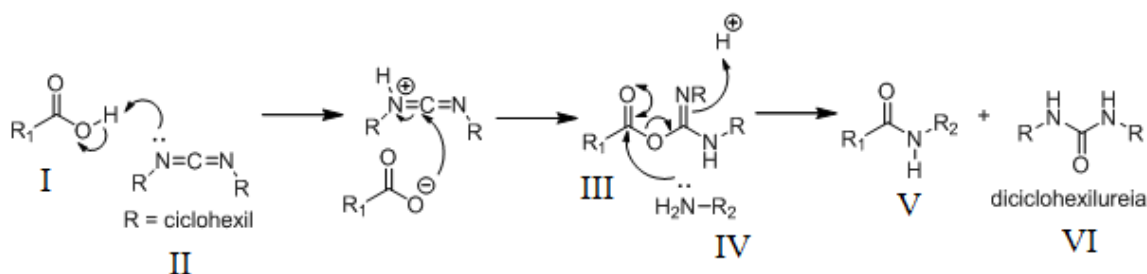
Os adutos de MBH apresentam no mínimo três grupos funcionais: um grupo hidroxila, uma olefina e um éster, cetona, nitrila, sulfona ou fosfonato. Explorando a reatividade destes grupos funcionais, podemos ter acesso a importantes intermediários para síntese de produtos naturais e fármacos (COELHO e ALMEIDA, 2000).

II. III Síntese de amidas

As amidas são tipicamente sintetizadas a partir da condensação de ácidos carboxílicos e aminas.

Em estudos realizados por Valderrama e colaboradores (2012), foi utilizada a metodologia de Steglich para a síntese de ésteres e amidas derivados do ácido cinâmico. Esta metodologia, desenvolvida por Wolfgang Steglich em 1978, consiste no acoplamento do ácido com dicicloexilcarbodiimida, e utilização de 4-dimetilaminopiridina como catalisador. O dicicloexilcarbodiimida (**II**) promove a formação de amida (**V**) pela reação com o grupo carboxila de um ácido (**I**) e ativando-o para a reação de adição-eliminação nucleofílica. O intermediário (**III**) nesta síntese não precisa ser isolado, sua formação é rápida e, reage com a

amina (IV) para formar uma ligação peptídica (V) e diciclohexilureia (VI), que precipita imediatamente (**Esquema 3**) (JOULLIÉ e LASSEN, 2010).



Esquema 3: Síntese de amidas utilizando carbodiimidas.

Existem na literatura vários outros reagentes descritos para fazer amidas, já que este grupo está presente em vários compostos com atividade biológica reconhecida e também é a ligação chave na síntese de peptídeos e proteínas, chamada de ligação peptídica. Estes reagentes vão desde métodos clássicos como foi visto com a carbodiimida DDC, via anidridos ou haletos de acila, até sais de isoxazólio, de fosfônio, de imônio, de tiazólio, de imidazólio, entre outros métodos (JOULLIÉ e LASSEN, 2010). Então, é importante o uso destes métodos na síntese de fármacos e substâncias bioativas na perspectiva de se encontrar maior eficiência com menor custo.

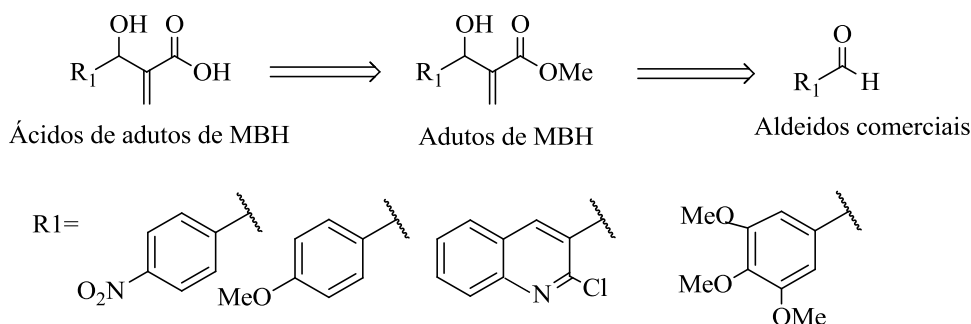
III.OBJETIVOS

III. I Objetivos gerais

Sintetizar um novo derivado da clovamida, a partir de um aduto de MBH, como uma alternativa simples, de baixo custo, fácil obtenção e com elevada diversidade estrutural.

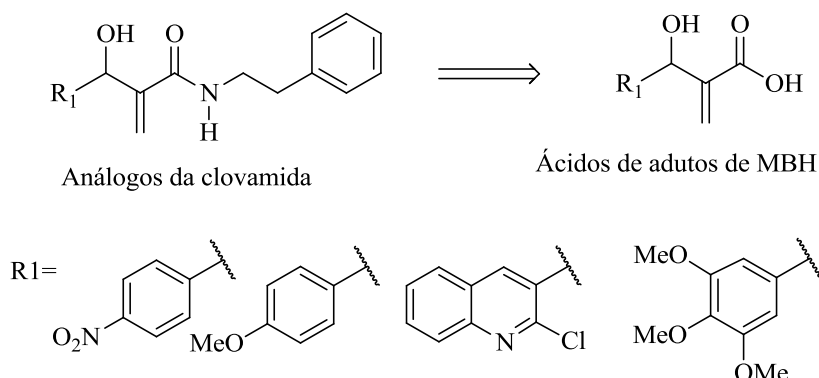
III. II Objetivos específicos

Sintetizar adutos de MBH a partir de aldeídos comercialmente disponíveis e seus respectivos derivados ácidos carboxílicos.



Esquema 4: Retrossíntese de adutos de MBH e derivados ácidos carboxílicos.

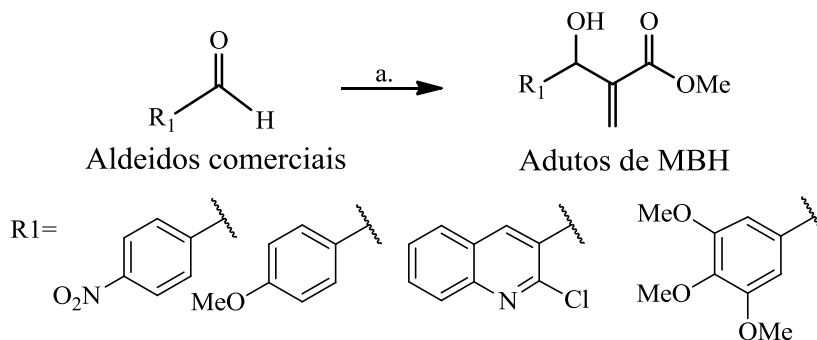
Sintetizar um novo derivado da clovamida, utilizando metodologias de síntese de amidas, a partir de amina comercial e ácidos carboxílicos derivados de adutos de MBH.



Esquema 5: Retrossíntese dos análogos da clovamida a partir de derivados ácidos de adutos de MBH.

IV. METODOLOGIA

A primeira etapa foi a realização da reação de MBH com aldeídos comerciais (Sigma-Aldrich), DABCO, acrilato de metila e agitação magnética (**Esquema 6**) (AMARANTE et al., 2010).



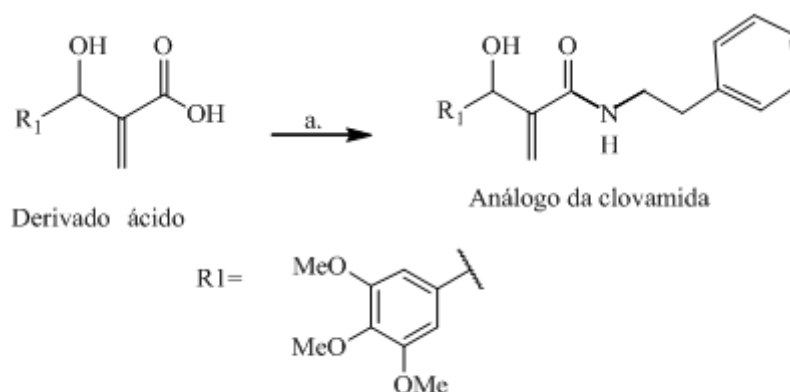
Esquema6: Reagentes e condições: a. DABCO, acrilato de metila

Para as reações de formação dos adutos de MBH foram utilizados os aldeídos *p*-NO₂-benzaldeído comercial (3,3 mmol), *p*-anisaldeído (7,3mmol), 2-cloroquinolina-3carboxaldeído (3,6 mmol) e 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (10,2mmol), 1 equivalente de DABCO e 20 equivalente de acrilato de metila. As reações ficaram sob agitação magnética até o consumo do material de partida, através do monitoramento por Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA) e revelação em lâmpada de UV (254nm). O excesso de acrilato de metila foi evaporado a pressão reduzida obtendo um resíduo que foi extraído.

A reação com o *p*-NO₂-benzaldeído comercial ocorreu após um período de 48 horas e o resíduo obtido foi solubilizado em acetato de etila, em que realizou-se uma extração líquido-

lâmpada UV (254nm), durante 1 hora. A acetonitrila foi evaporada à pressão reduzida e o resíduo solubilizado em acetato de etila e particionado 3 vezes com água e HCl 3%. A fase orgânica foi separada e seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O material obtido, foi purificado em coluna cromatográfica (EtOAc/Hexano- 80/20), fornecendo o ácido carboxílico derivado do aduto MBH 3,4,5-trimetoxibenzaldeído.

Com o ácido em mão, partiu-se para a reação de formação de amida, análoga a clovamida, utilizando amina, como a fenil-etil-amina, na presença de dicicloexilcarbodiimida (DCC) e piridina (LOCATELLI et al., 2008) (**Esquema 8**).



Esquema8: Reagentes e condições: a. DCC, piridina, fenil-etil-amina, t.a.

A fim de realizar essa reação, utilizou-se 0,49mmol do derivado ácido do aduto 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, fenil-etil-amina (0,25mmol), DCC (0,55 mmol) e piridina (10ml). A reação ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente, sendo monitorada por CCDA e revelação UV (254nm), por um período de 48 horas. A piridina foi evaporada a pressão reduzida e o resíduo obtido foi solubilizado em acetato de etila e particionado 3 vezes com água e 3 vezes com ácido acético. A fase orgânica foi separada e seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material obtido foi purificado em coluna cromatográfica (EtOAc/Hexano - 60/40), fornecendo o análogo da clovamida.

Todos os intermediários e análogos foram identificados através das análises espectroscópicas RMN ¹H e ¹³C, além disso, para os derivados do 3,4,5-trimetoxibenzaldeído foram realizados espectros de IV.

Os espectros de RMN foram obtidos pelos espectrômetros de RMN Varian Gemini 300 MHz e Inova 500 MHz; Bruker AVANCE III 250 e 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) dos sinais espectroscópicos são expressos em partes por milhão (ppm) e os valores das constantes de acoplamento (*J*) expressos em Hertz (Hz).

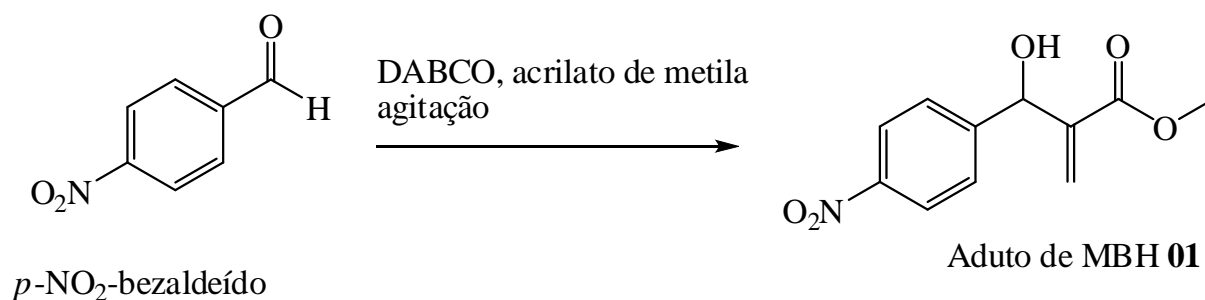
Os espectros de RMN foram processados no programa MestReNova versão 6.2.1.

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em aparelho WQF 520a, com as frequências de absorção expressas em cm⁻¹, utilizando-se pastilha de KBr.

V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síntese dos adutos de Morita Baylis-Hillman

A primeira reação foi realizada com o *p*-NO₂-benzaldeído comercial (**Esquema 9**), em que obteve-se 90% de rendimento.



Esquema 9: Reação de MBH com o *p*- NO₂- benzaldeído.

O espectro de RMN de ¹H do aduto de MBH **01** (**Figura 2**) mostra o desaparecimento do sinal do próton do aldeído entre 9,00-10,0 ppm e o aparecimento do sinal dos hidrogênios da metila do éster em 3,75 ppm e o aparecimento dos prótons vinílicos em 5,87ppm e 6,40ppm. O espectro de RMN de ¹³C do aduto de MBH **01** (**Figura 3**) mostra a ausência do carbono correspondente à carbonila do aldeído entre 190,00-200,00 ppm e o aparecimento do carbono carbonílico do éster em 166,40ppm e os carbonos correspondentes à ligação dupla conjugada em 127,3ppm e 140,9 ppm, além do carbono da metoxila em 52,2ppm (PAVIA, 2010).

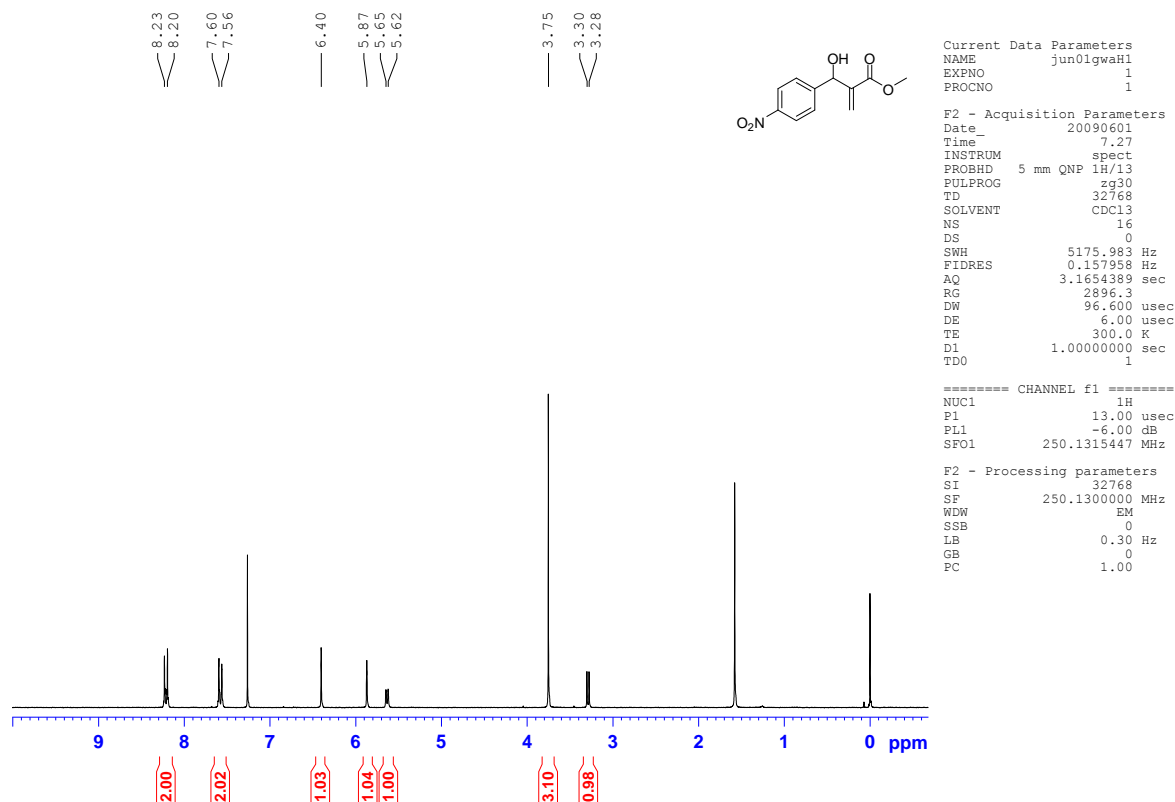


Figura 2. Espectro de RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **01**.

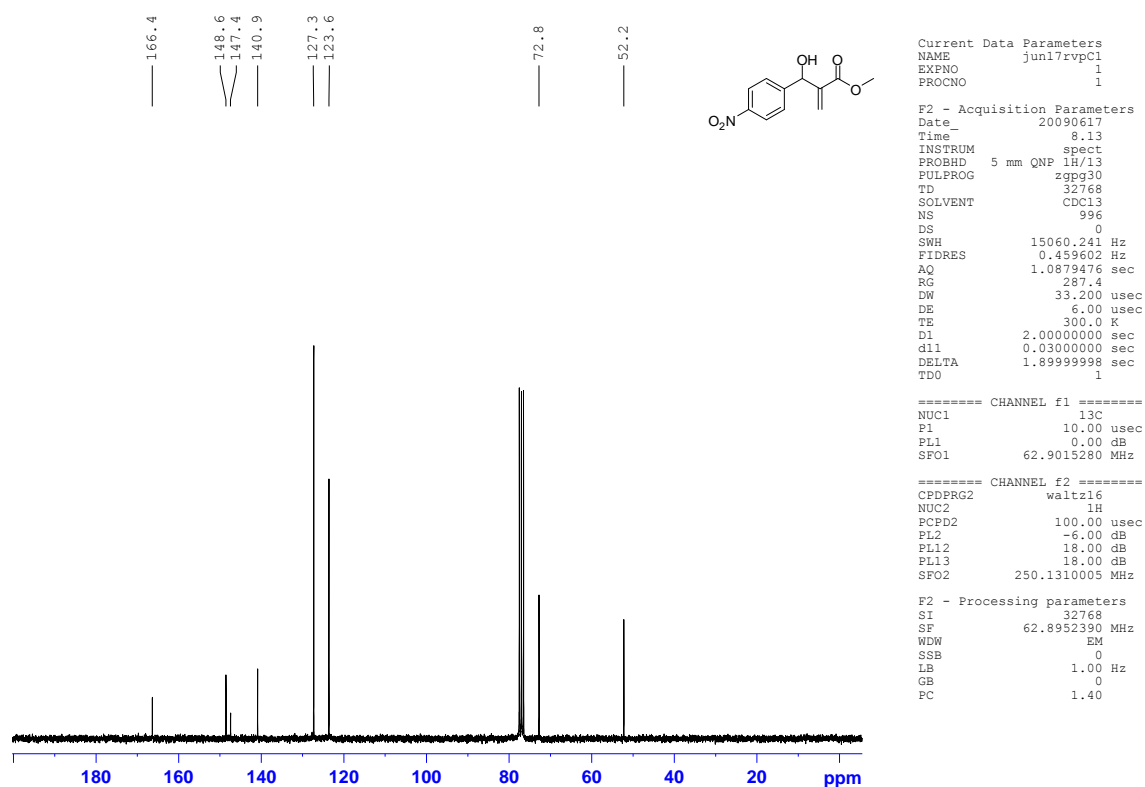
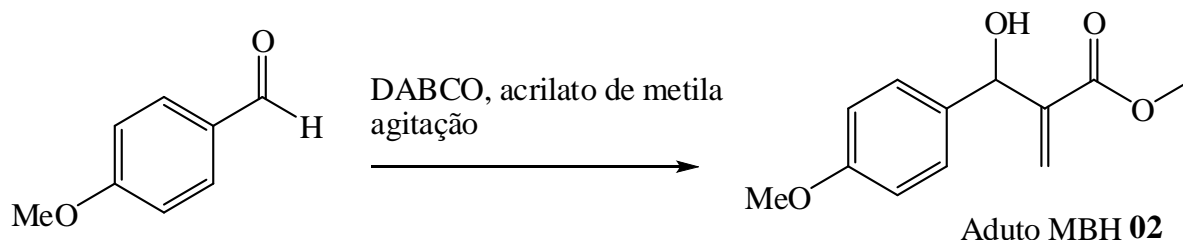


Figura 3. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **01**.

A segunda reação foi realizada com o *p*-anisaldeído, um derivado do benzaldeído 4-metoxilado (**Esquema 10**), em que obteve-se um sólido branco em 50% de rendimento. Como o grupo metoxila aumenta a densidade eletrônica da carbonila do aldeído, a reação se tornou mais lenta, com rendimentos de moderados a baixos.



p-anisaldeído comercial

Esquema 10: Reação de MBH com o *p*-anisaldeído comercial.

O espectro de RMN de ^1H do aduto de MBH **02** (**Figura 4**) mostra o aparecimento do sinal dos hidrogênios da metila do éster em 3,79 ppm e o aparecimento dos prótons vinílicos em 5,85 ppm e 6,32 ppm. O espectro de RMN de ^{13}C do aduto de MBH **02** (**Figura 5**) mostra o aparecimento do carbono carbonílico do éster em 166,99 ppm e os carbonos correspondentes à ligação dupla conjugada em 125,8 ppm e 142,38 ppm, além do carbono da metoxila do éster em 52,10 ppm (PAVIA, 2010).

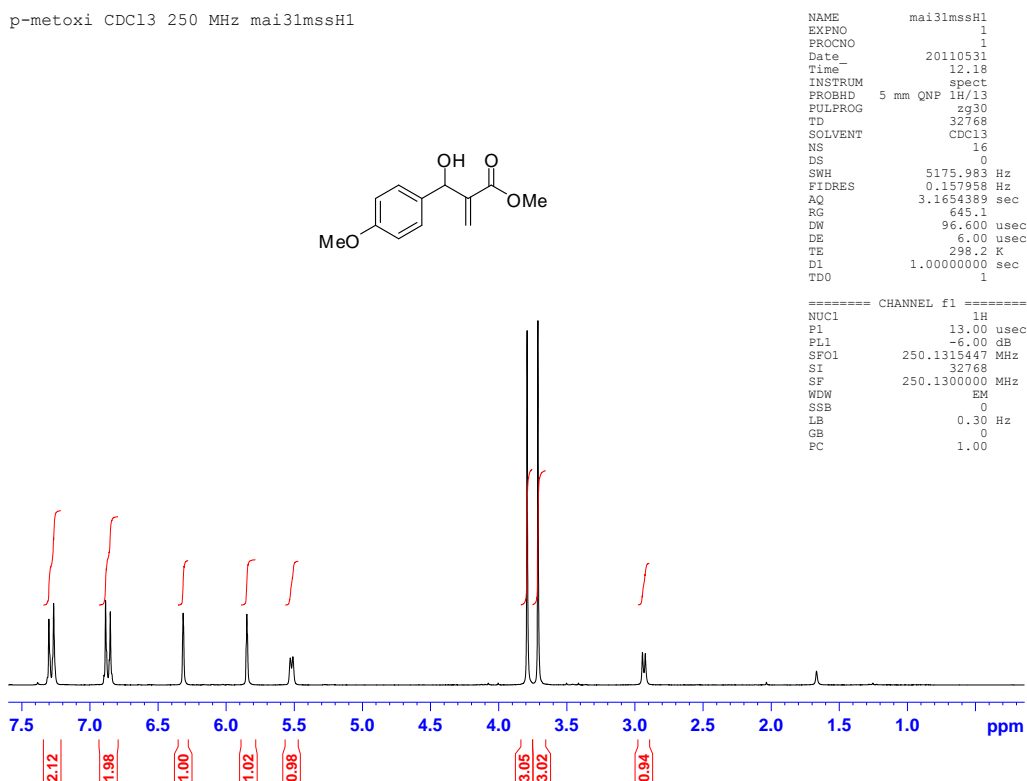


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **02**.

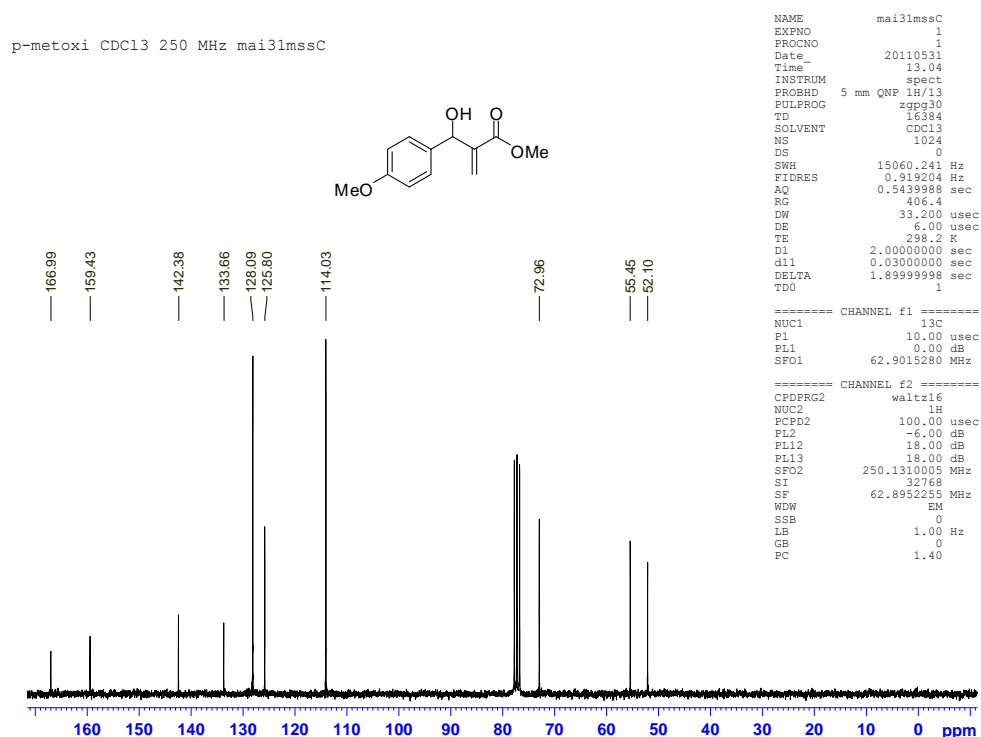
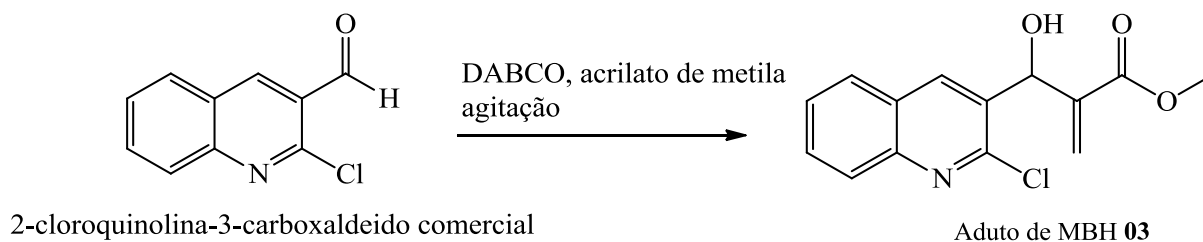


Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **02**

A terceira reação foi realizada com o 2-cloroquinolina-3-carboxaldeído, um aldeído clorado na posição 2 da quinolina (**Esquema 11**), em que obteve-se como produto final um sólido branco em 70% de rendimento.



Esquema 11: Reação de MBH com o 2-cloroquinolina-3carboxaldeído comercial.

O espectro de RMN de ^1H do aduto de MBH **03** (**Figura 6**) mostra o aparecimento do sinal dos hidrogênios da metila do éster em 3,79 ppm e o aparecimento dos prótons vinílicos em 5,65 ppm e 6,40 ppm, além do desaparecimento do sinal do próton do aldeído entre 9,00-10,0 ppm. O espectro de RMN de ^{13}C do aduto de MBH **03** (**Figura 7**) mostra o aparecimento

do carbono carbonílico do éster em 167,1ppm, do carbono da metoxila do éster em 52,5 ppm e do carbono do álcool secundário em 69,5ppm, além do desaparecimento do sinal relativo à carbonila do aldeído entre 190,00-200,00 ppm (PAVIA, 2010).

mar22acaH1
ACA 017 - CDCl₃- Bruker 250MHz - mar22acaH1

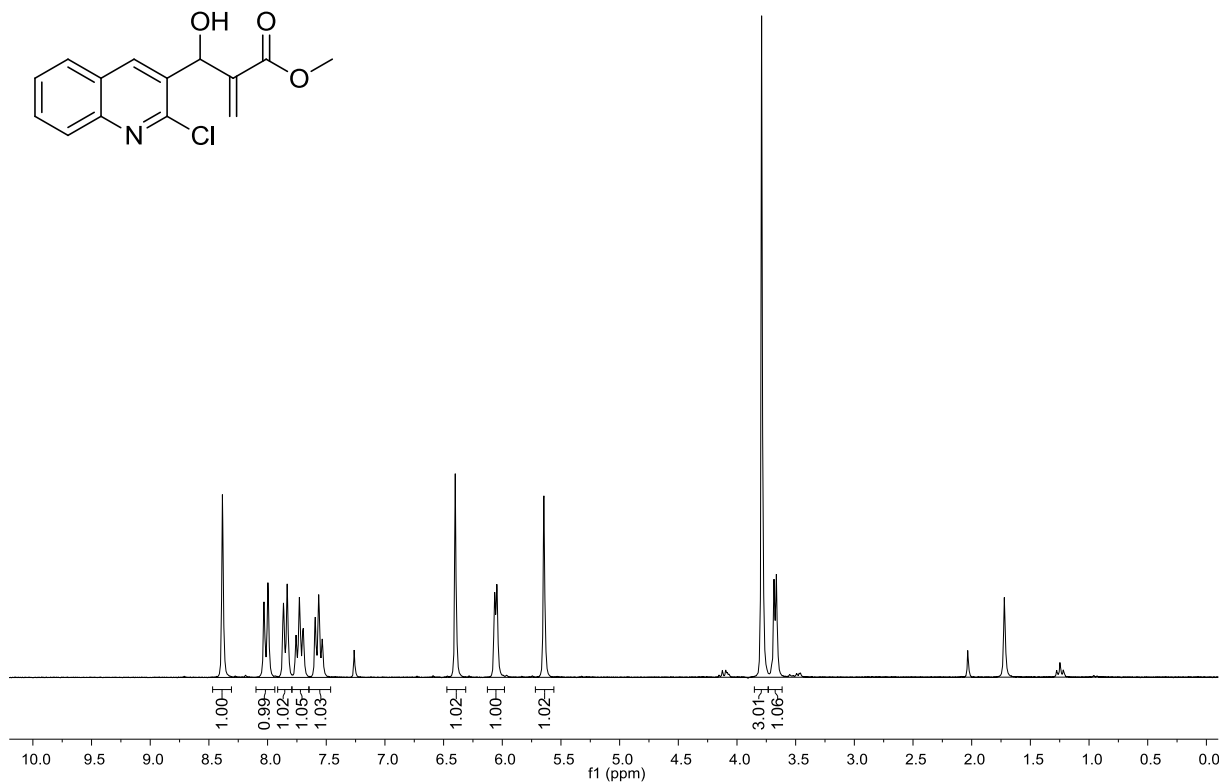


Figura 6. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do aduto de MBH **03**.

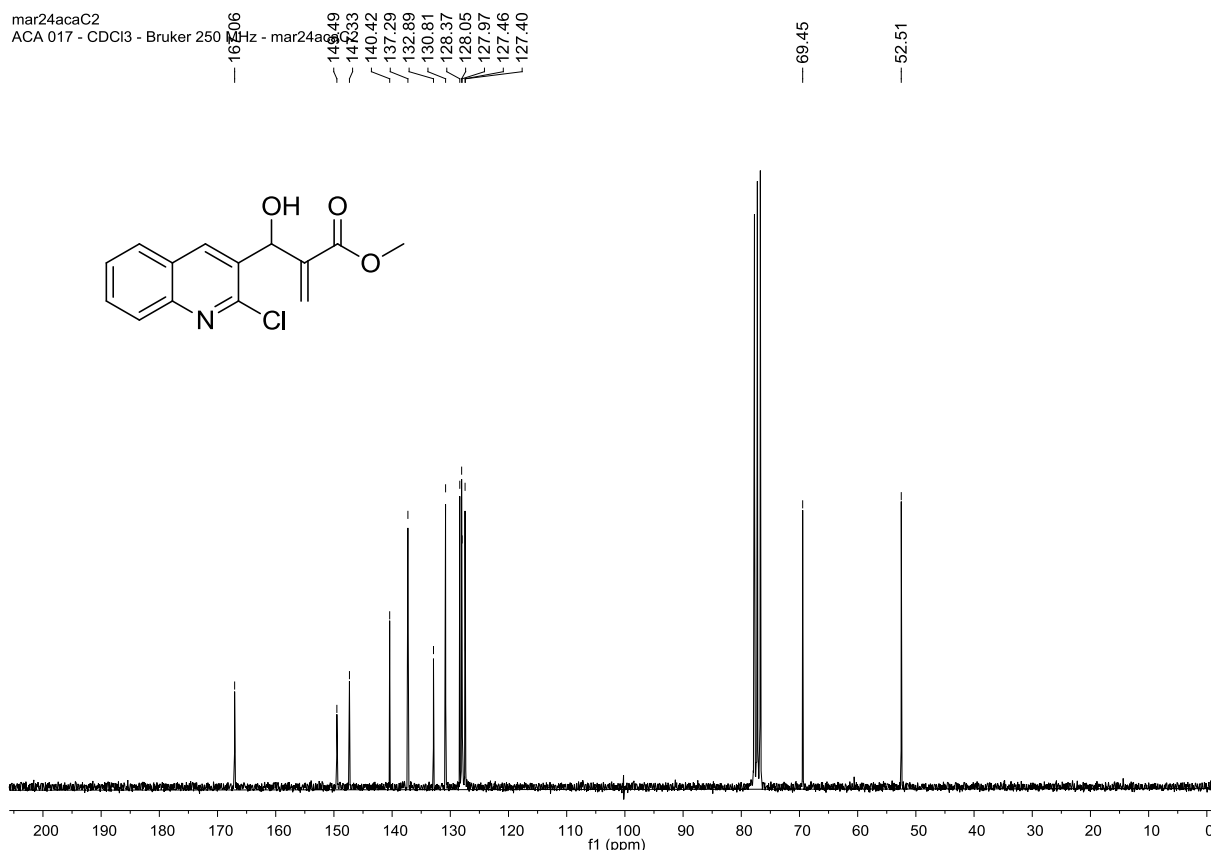
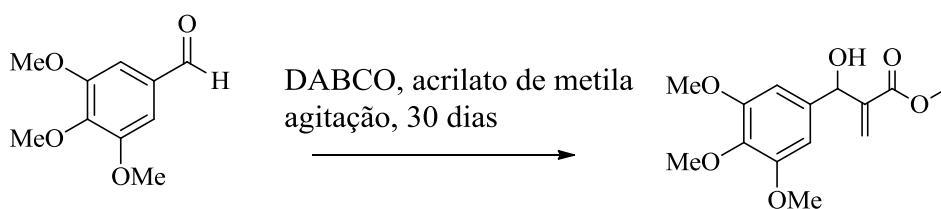


Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **03**.

A quarta reação foi realizada com o 3,4,5 trimetoxibenzaldeído (**Esquema 12**), obtendo-se um produto final viscoso levemente amarelado e em 77% de rendimento.



3,4,5- trimetoxibenzaldeído comercial

Aduto de MBH **04**

Esquema 12: Reação de MBH com o 3,4,5-trimetoxibenzaldeído.

A formação do aduto de MBH **04** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o aparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento O-H em 3491 cm^{-1} . O aparecimento correspondente ao estiramento C-O em 1126 cm^{-1} , do éster metílico. Além disso, é possível observar também o sinal de absorção referente ao estiramento C=O em 1716 cm^{-1} , relacionado à presença da carbonila do éster (**Figura 8**) (PAVIA, 2010).

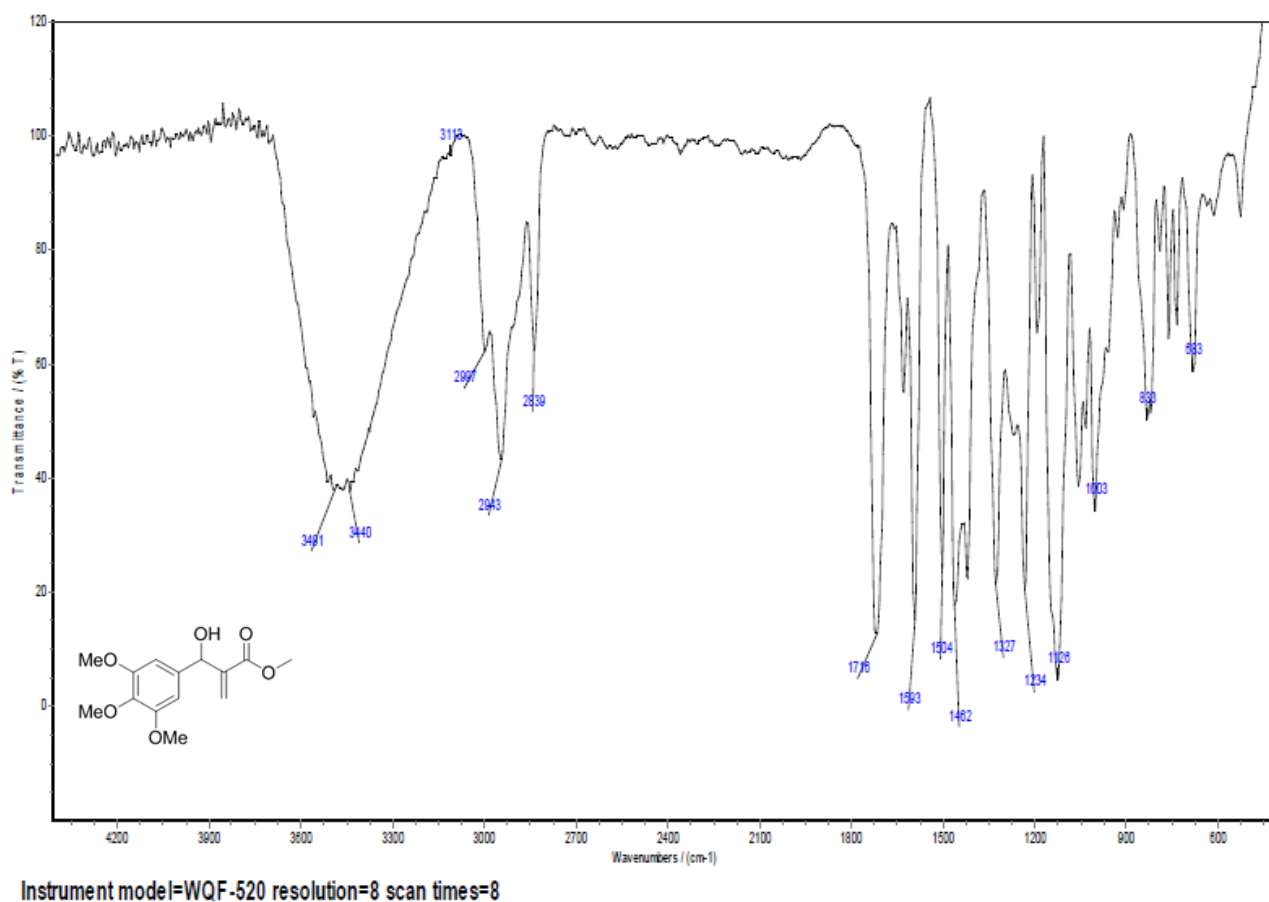


Figura 8: Espectro de I.V do aduto de MBH **04**.

O espectro de RMN de ¹H do aduto de MBH **04** (**Figura 9**) mostra o desaparecimento do sinal do próton do aldeído na região de 9,0-10,0 ppm, o aparecimento dos prótons vinílicos em 5,82 e 6,32 ppm, o aparecimento do sinal dos hidrogênio da metila do éster em 3,73 ppm (PAVIA, 2010).

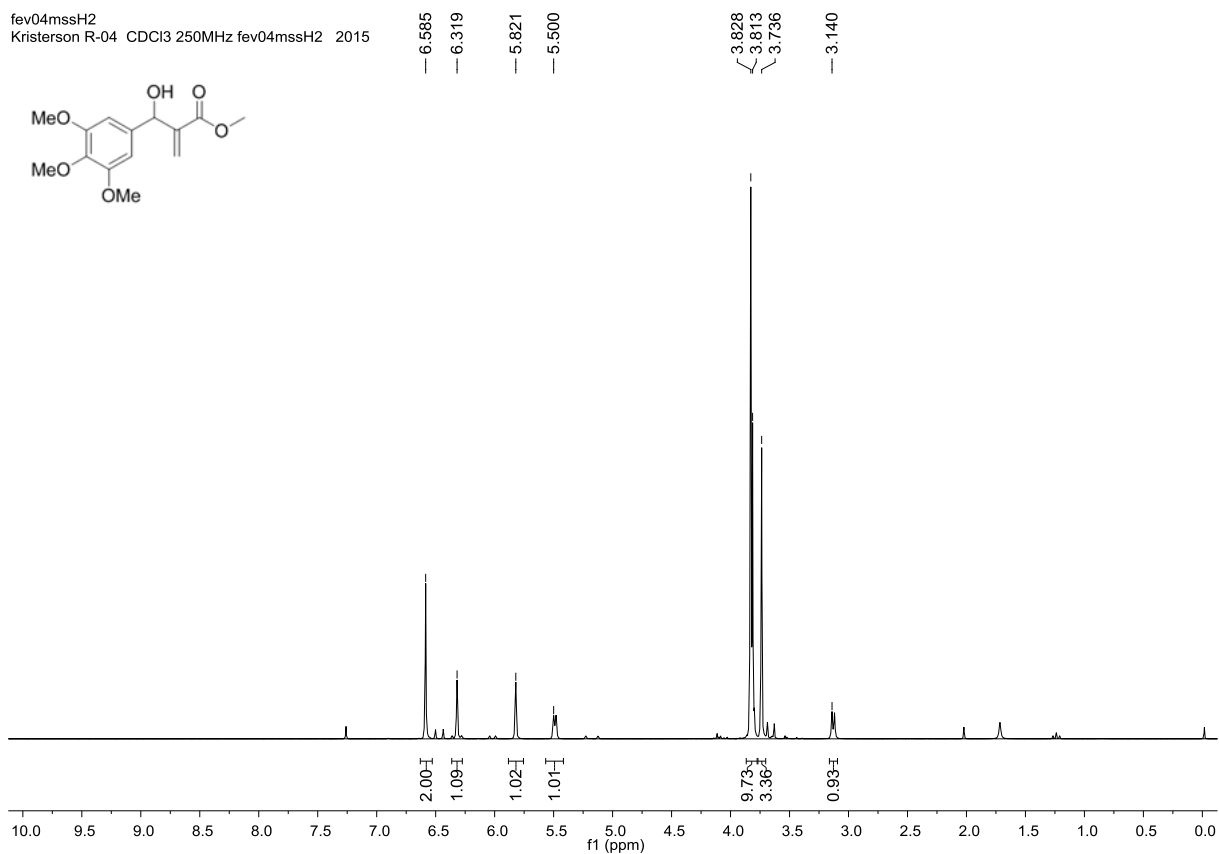


Figura 9: Espectro de RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) do aduto de MBH **04**.

O espectro de RMN de ¹³C do aduto de MBH **04** (**Figura 10**) mostra o desaparecimento do carbono correspondente à carbonila do aldeído na região de 200-210 ppm, o aparecimento do carbono carbonílico do éster em 166,97 ppm e o aparecimento do carbono carbinólico em 73,3 ppm (PAVIA, 2010).

fev04mssC1
Kristerson R-04 CDCl₃ 250MHz fev04mssC1 2015

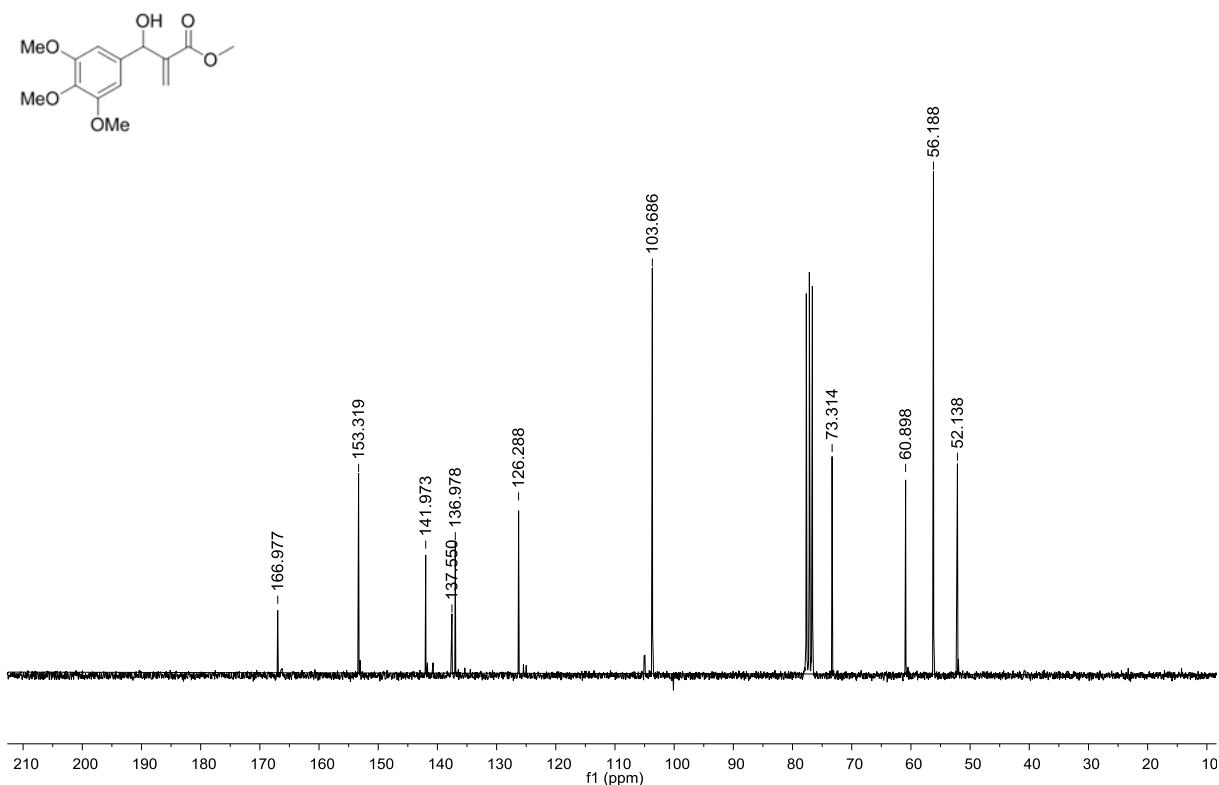
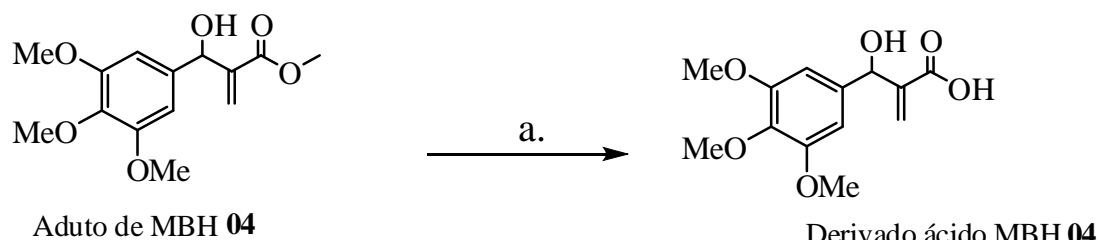


Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C (250 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **04**.

Síntese do ácido

A segunda etapa da síntese foi a elaboração do ácido por meio da hidrólise do aduto de MBH 3,4,5-trimetoxibenzaldeído em meio básico (**Esquema 13**) (AMARANTE et al., 2010), em que obteve-se 71% de rendimento.



Esquema 13: Reagentes e condições: a. LiOH, Acetonitrila: H_2O (1:1), 50-60°C.

A formação do derivado ácido do aduto de MBH **04** foi observada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o aparecimento do sinal de absorção

correspondente ao estiramento O-H em 2561 cm^{-1} , do ácido carboxílico. Além disso, é possível observar também o sinal de absorção correspondente ao estiramento C=O em 1709 cm^{-1} , referente à presença da carbonila do ácido carboxílico (**Figura 11**) (PAVIA, 2010).

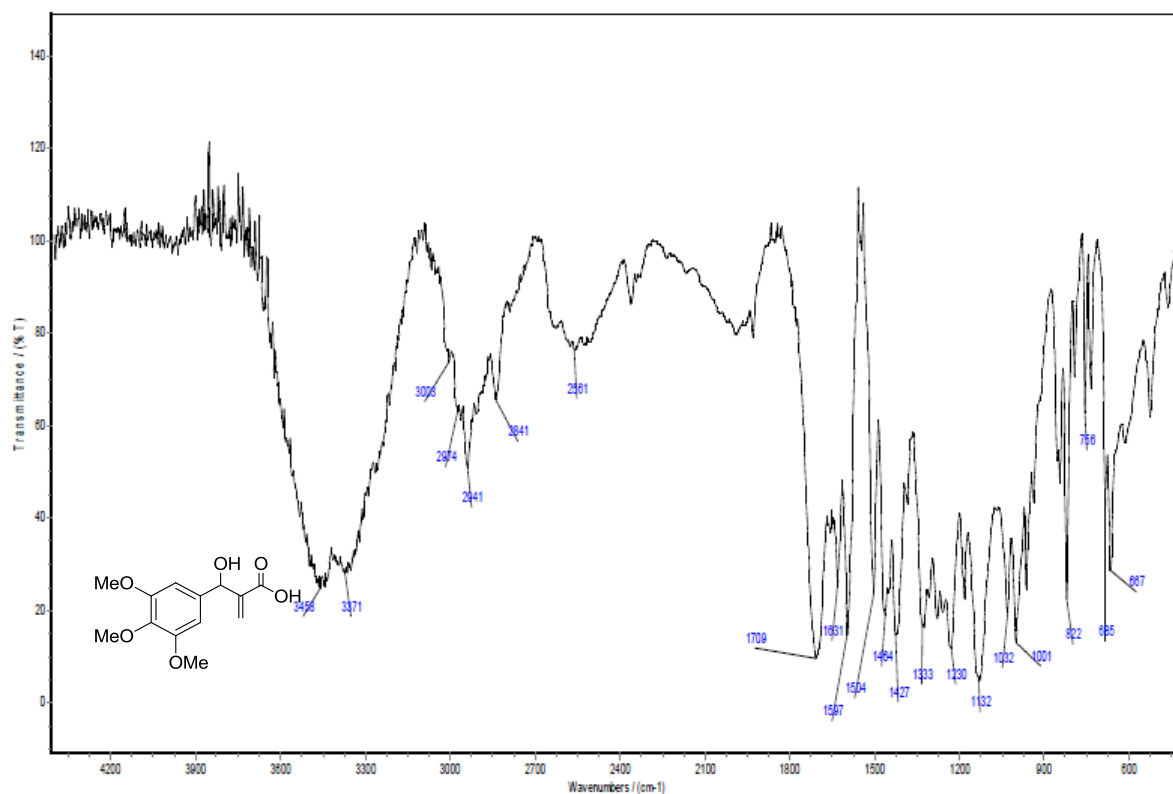


Figura 11: Espectro de I.V do ácido de MBH 04.

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 12**) mostra o desaparecimento do sinal referente aos hidrogênios da metila do éster em 3,73 ppm. O espectro de RMN de ^{13}C que mostra a ausência do carbono da metoxilado éster em 52,1 ppm (**Figura 13**) (PAVIA, 2010).

fev04mssH4
Kristerson R-14a CDCl3 250MHz fev04mssH4 2015

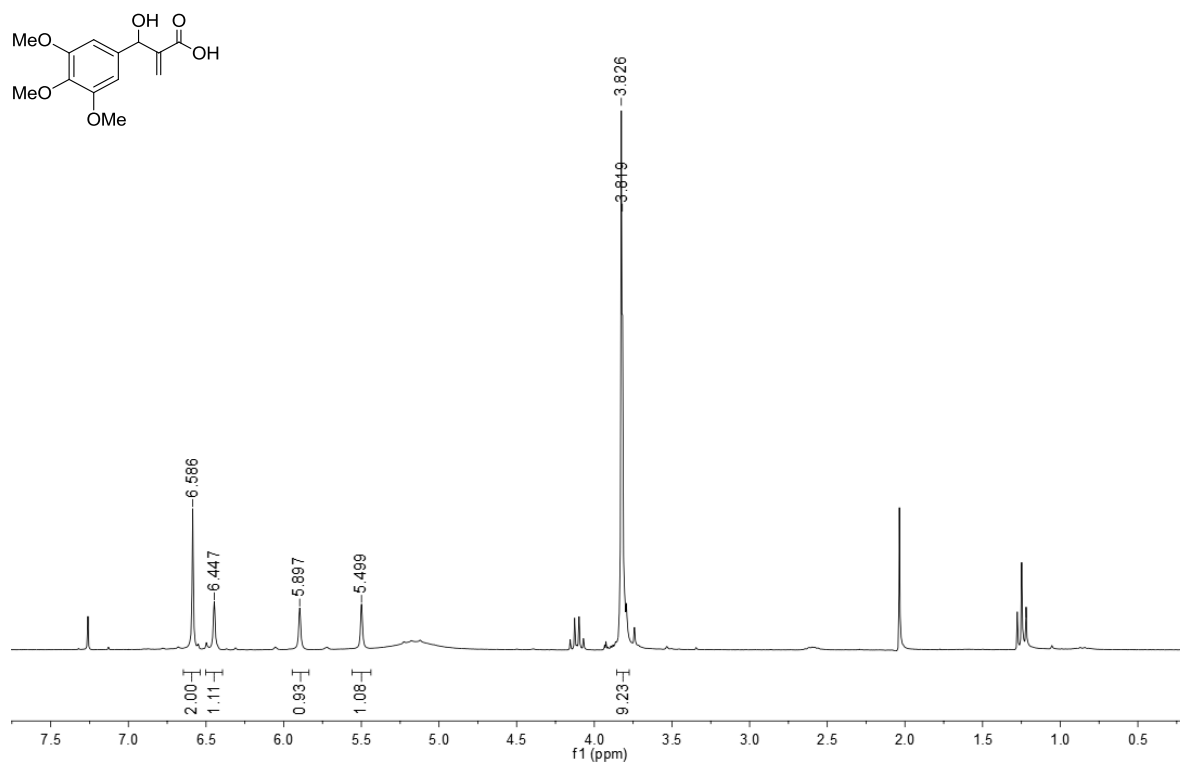


Figura 12: Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do ácido MBH **04**.

fev04mssC3
Kristerson R-14a CDCl3 250MHz fev04mssC3 2015

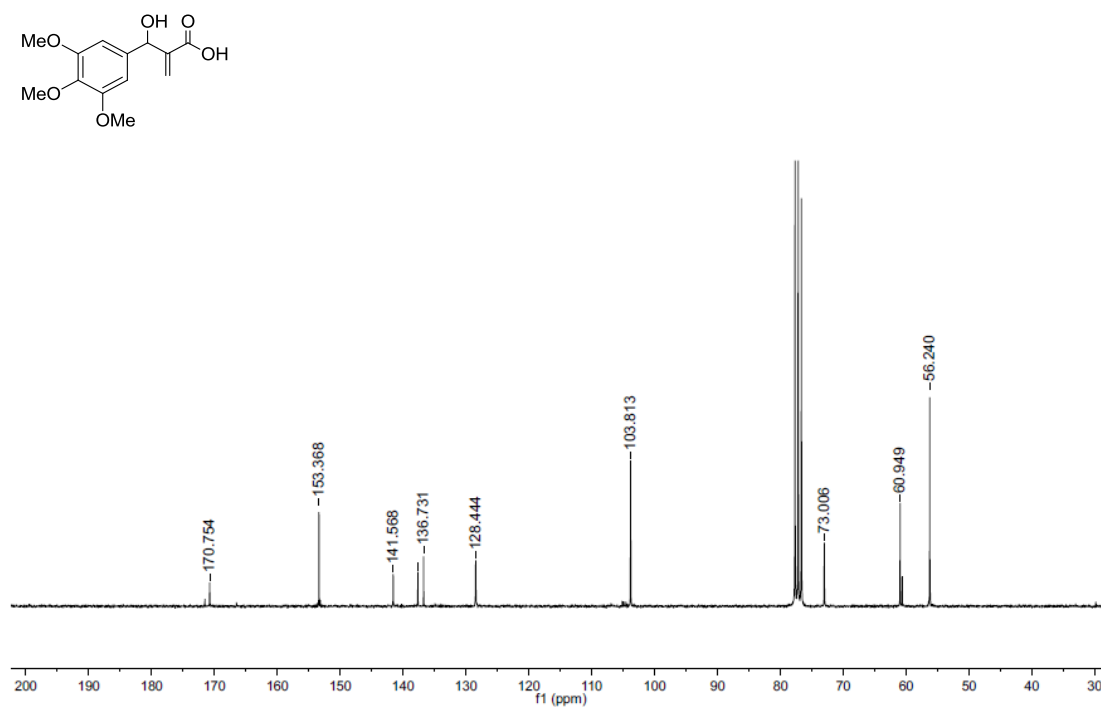
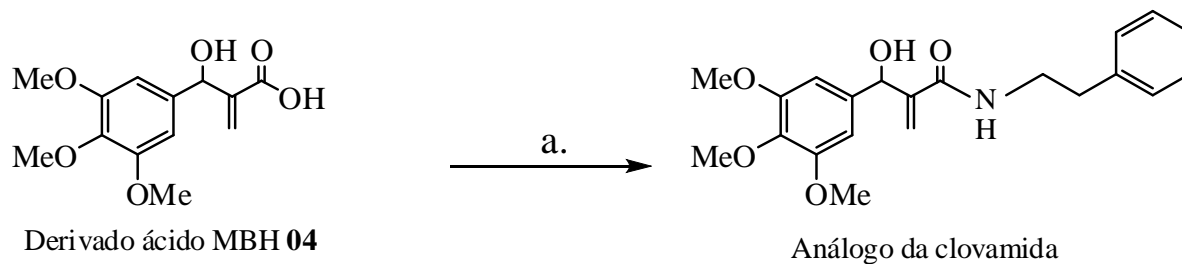


Figura 13: Espectro de RMN de ¹³C (250 MHz, CDCl₃) do ácido MBH **04**.

Formação da amida, análogo da clovamida

A terceira etapa da síntese foi a formação do análogo da clovamida a partir do derivado ácido do aduto de MBH 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (**Esquema 14**) (LOCATELLI et al., 2008), em que obteve-se ao final da reação um rendimento de 40%.



Esquema 14: Reagentes e condições: a. DCC, piridina, fenil-etil-amina, t.a.

A formação da amida foi observada pela análise do espectro de absorção na região do IV, através do desaparecimento da banda de estiramento O-H do ácido carboxílico em 2561 cm^{-1} e o deslocamento da banda de estiramento C=O de 1709 cm^{-1} (derivado ácido) para 1651 cm^{-1} , da carbonila de amida. (**Figura 14**) (PAVIA, 2010).

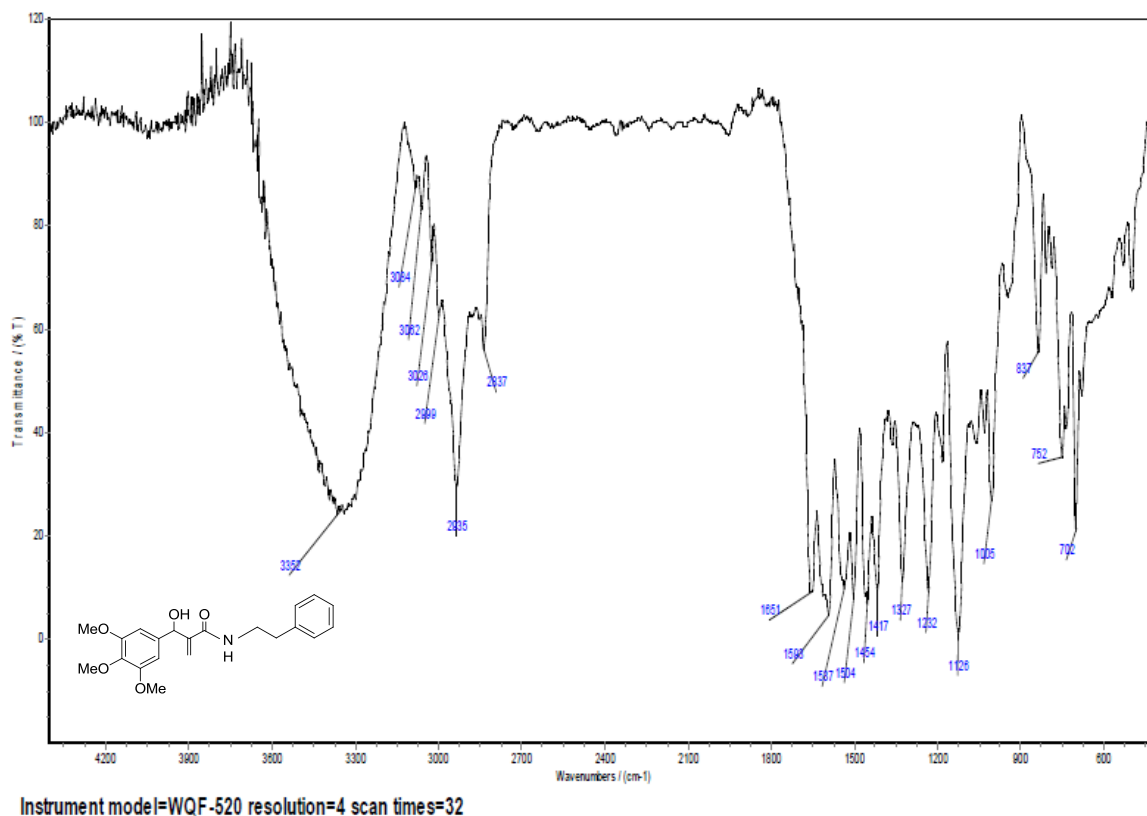


Figura 14: Espectro de I.V da amida MBH **04**.

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 15**) mostra o aparecimento de um conjunto de sinais relativos aos cinco hidrogênios do anel aromático adicionado em 7,04 e 7,22 ppm. Além disso, pode-se observar também o aparecimento de dois sinais relativos aos hidrogênios metilênicos dos carbonos ligados ao nitrogênio, em 3,47 ppm, e ao anel aromático em 2,72 ppm. O espectro de RMN de ^{13}C mostra o aparecimento de sinais referentes aos carbonos do anel aromático adicionado na região entre 120-145 ppm e o aparecimento dos sinais dos carbonos metilênicos em 40,8 ppm e 35,5 ppm (**Figura 16**) (PAVIA, 2010).

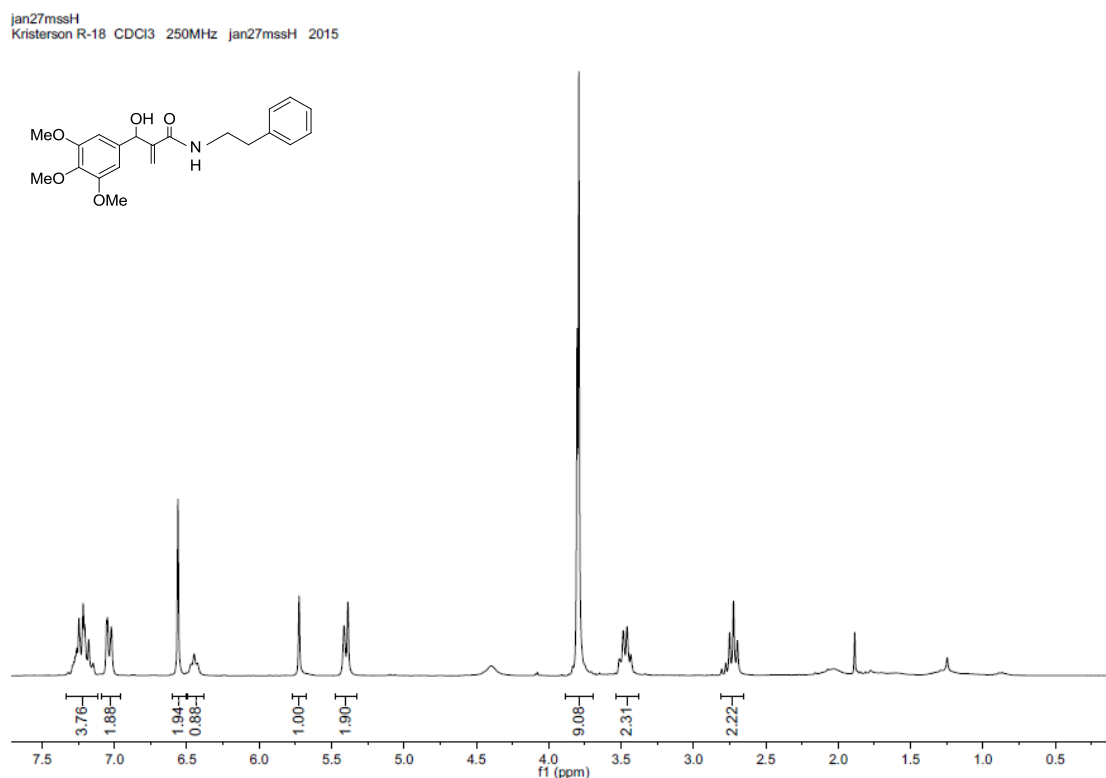


Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) da amida MBH **04**.

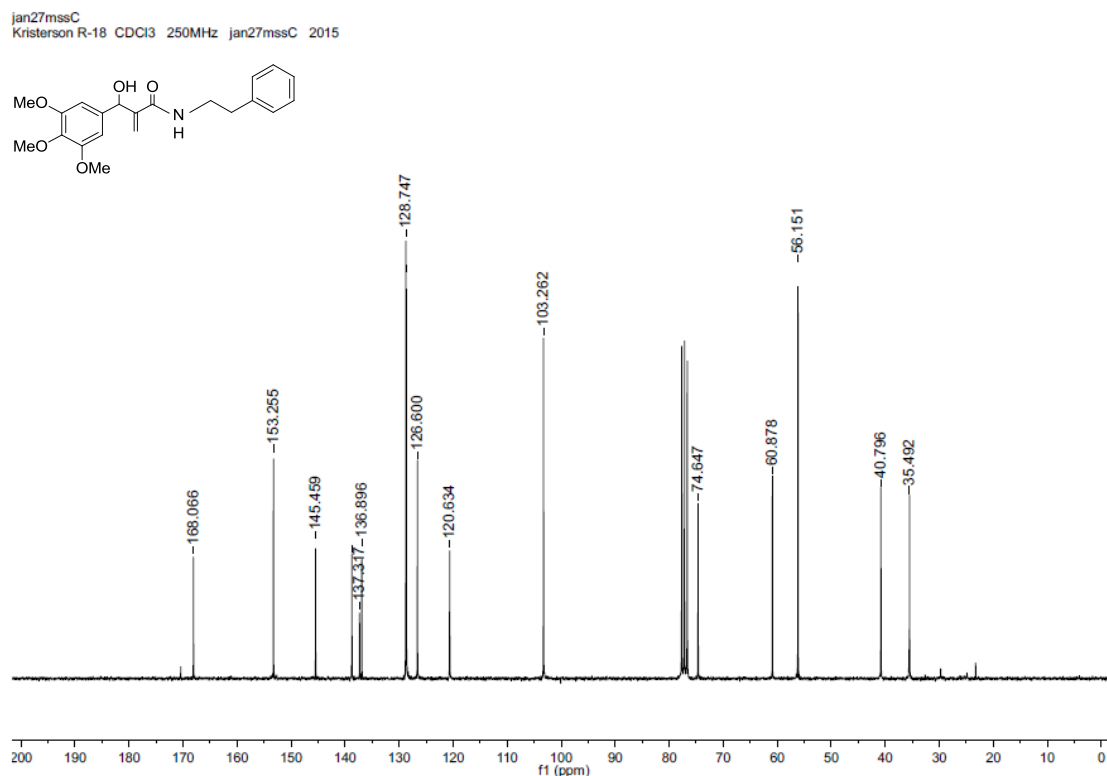


Figura 16: Espectro de RMN de ^{13}C (250 MHz, CDCl_3) da amida MBH **04**.

Assim, diante das metodologias escolhidas foi possível a síntese de um análogo estrutural da clovamida, que será encaminhada para a realização de ensaios biológicos de atividade anti-inflamatória, bem como também serão sintetizados os demais análogos dos outros adutos purificados com a mesma amina e com outras aminas também disponíveis comercialmente. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizados em colaboração com o grupo de pesquisas do Prof. Dr. Fernando Coelho (UNICAMP) a quem agradecemos.

VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram sintetizados os adutos de MBH, derivados dos aldeídos *p*-NO₂- benzaldeído, *p*-anisalaldeído, 2-cloroquinolina-3-carboxaldeído e o 3,4,5- trimetoxibenzaldeído, purificados em bons rendimentos e caracterizados.

Foi sintetizado e identificado por IV, RMN ^1H e ^{13}C o análogo estrutural da clovamida, em que apresenta uma estrutura até então inédita na literatura.

A escolha da estratégia sintética para a síntese do análogo da clovamida, mostrou-se eficiente, utilizando reagentes de baixo custo, condições reacionais brandas e bons rendimentos. Obteve-se um rendimento global de 21%, sendo considerado alto devido a síntese do análogo da clovamida ser realizada em três etapas.

Diante disso, faz-se necessária a continuidade da síntese destes análogos utilizando os adutos de MBH já sintetizados para a avaliação de atividades biológicas, prioritariamente leishmanicida e anti-inflamatória.

VII. REFERÊNCIAS

AGGARWAL, V.K.; FULFORD, S.Y.; LLOYD-JONES, G.C. **Angewandte Chemie International Edition**, vol. 44, p. 1706, 2005.

ALMEIDA, W. P.; COELHO, F.; Reação de Baylis-Hillman: uma estratégia para a preparação de intermediários multifuncionalizados para síntese orgânica. **Química Nova**, vol. 23, n.1, p. 98-103, 2000.

ALKAM, T.; NITTA, A.; MIZOGUCHI, H.; ITOH, A.; NABESHIMA, T. **Brain Research**, vol. 180, p. 139-145, 2007.

AMARANTE, G. W.; CAVALLARO, M.; COELHO, F.; Highly diastereoselective total synthesis of the anti-tumoral agent (\pm)-Spisulosine (ES285) from a Morita-Baylis-Hillman adduct. **Tetrahedron Letters**, vol. 51, n.19, p. 2597, 2010.

AMARANTE, G. W.; REZENDE, P.; CAVALLARO, M.; COELHO, F.; Acyloins from Morita-Baylis-Hillman adducts: an alternative approach to the racemic total synthesis of bupropion. **Tetrahedron Letters**, vol. 49, n.23, p.3744-3748, 2008.

AMARANTE, G. W.; COELHO, F. **Tetrahedron Letters**, vol. 66, p. 6749, 2010.

AMARANTE, G. W.; CAVALLARO, M.; COELHO, F.; Hyphenating the Curtius Rearrangement with Morita-Baylis-Hillman Adducts: Synthesis of Biologically Active Acyloins and Vicinal Aminoalcohols. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, vol. 22, n. 8, p. 1568-1584, 2011.

ARLORIO, M.; LOCATELLI, M.; TRAVAGLIA, F.; COISSON, J-D.; GROSSO, E.D.; MINASSI, A.; APPENDINO, G.; MARTELLI, A.; Roasting impact on the contents of clovamide (*N*-caffeoyl-*L*-DOPA) and the antioxidant activity of cocoa beans (*Theobroma cacao* L.). **Food Chemistry**, Vol. 106, n. 3, p. 967-975, 2007.

ARLORIO, M.; BOTTINI, C.; TRAVAGLIA, F.; LOCATELLI, M.; BORDIGA, M.; COISSON, J. D. MARTELLI, A.; TESSITORE, L.; Protective activity of *Theobroma cacao* L. phenolic extract on AML12 and MLP29 liver cells by preventing apoptosis and inducing autophagy. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 57 n. 22, pp. 10612-10618, 2009.

BAILLY, F.; COTELLE, P. Anti-HIV activities of natural antioxidant caffeic acid derivatives: toward an antiviral supplementation diet. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 1811-1818, 2005.

BASAVAIAH, D.; RAO, P. D.; HYMA, R. S.; **Tetrahedron Letters**, vol. 52, p. 8001, 1996.

BASAVAIAH, D.; REDDY, B. S.; BADSARA, S. S.; **Chemical Reviews**, vol. 110, p. 5447-5674, 2010.

BASAVAIAH, D.; RAO, A.J.; SATYARAYAMA, T.; **Chemical Reviews**, vol. 103, p. 811-891, 2003.

BAYLIS, A. B.; HILLMAN, M. E. D. Patente Alemã 2155113, 1972; **Chemical Abstracts** vol. 77, p 34174q, 1972.

BULGAKOV, V.P.; INYUSHKINA, Y.V.; FEDOREYEV, S.A. **Critical Reviews in Biotechnology**, vol. 32, p. 203-217, 2012.

- COELHO, F.; ROSSI, R. **Tetrahedron Letters**, vol. 43, p. 2797, 2002.
- CLIFFORD, M.N.; KELLARD, B.; AH-SING, E.; Caffeoyltyrosine from green robusta coffee beans. **Phytochemistry**, vol. 28, p. 1989–1990, 1989.
- FALCÃO, R. A.; NASCIMENTO, P. L. A.; SOUZA, S.A.; SILVA, T.M.G.; QUEIROZ, A.D.; MATTA, C.B.B.; MOREIRA, M.S.A.; CAMARA, C.A.; DASILVA, T. M. S.; Antileishmanial Phenylpropanoids from the Leaves of *Hyptis spectinata* (L.) Poit **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, vol. 2013, p. 1-7, 2013.
- FALLARINI, S.; MIGLIO, G.; PAOLETTI, T.; MINASSI, A.; AMORUSO, A.; BARDELLI, C.; BRUNELLESCHI, S.; LOMBARDI, G.; Clovamide and rosmarinic acid induce neuroprotective effects in *in vitro* models of neuronal death. **British Journal of Pharmacology**, vol. 157, p. 1072 -1084, 2009.
- FREIRE, K.R.L., COELHO, F.A.S., Síntese assimétrica de pirrolizidinonas e pirrolizidinas substituídas a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman. **Tese (Doutorado)** - Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, 2011.
- GAO, B.; LU, Y.; SHENG, Y.; CHEN, P.; YU, L. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 61, p. 2957-2963, 2013.
- HEO, H. J., & LEE, C. Y.; Epicatechin and catechin in cocoa inhibit amyloid beta protein induced apoptosis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 53, p. 1445–1448, 2005.
- HILL, J. S.; ISAACS, N. S. J.; **Journal of Physical Chemistry Letters**, vol. 3, p. 285, 1990.
- JIN, C. H.; YANG, H. S.; CHOI, D. S.; BYUN, M. W.; KIM, W. G.; JEONG, I. Y.; Rosmarinic acid attenuated SIN-1-induced cytotoxicity in HepG2 cells through the HO-1 induction and radical scavenging activity. **Food Science Biotechnology**, vol. 22, n. 2, p. 549-556, 2013.
- JOULLIÉ, M.M.; LASSEN, K.M.; Evolution of amide bond formation. **Arkivoc**, vol. viii, p. 189-250, 2010.
- KAUR, J.; KUMAR, P.; TYAGI, S.; PATHAK, R.; BATRA, S.; SINGH, P.; SINGH, N. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 55, p. 659, 2011.
- KIFERLE, C.; MAGGINI, R.; PARDOSSI, A.; **Australian Journal of Crop Science**, vol. 7, p. 321-327, 2013.
- LEE, S. U.; SHIN, C-G; LEE, C-K; LEE, Y. S.; Caffeoylglycolic and caffeoylamino acid derivatives, halfmers of L-chicoric acid, as new HIV-1 integrase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 42, p. 1309- 1315, 2007.
- LIMA-JUNIOR, C. G.; VASCONCELLOS, M. L. A. A.; Morita–Baylis–Hillman adducts: Biological activities and potentialities to the discovery of new cheaper drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 20, p. 3954 - 3971, 2012.
- LIMA-JUNIOR, C. G.; DE ASSIS, P. A. C.; SILVA, F. P. L.; SOUSA, S. C. O.; DE ANDRADE, N. G.; BARBOSA, T. P.; NERIS, P. L. N.; SEGUNDO, L. V. G.; ANJOS, I. C.; CARVALHO, G. A. U.; ROCHA, G. B.; OLIVEIRA, M. R.; VASCONCELLOS, M. L. A. A.; **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 38, p. 279-284, 2010.
- LOCATELLI, M.; TRAVAGLIA, F.; GIOVANNELLI, L.; COISSON, J. D.; BORDIGA, M.; PATTARINO, F.; ARLORIO, M.; Clovamide and phenolics from cocoa beans (*Theobroma cacao* L.) inhibit lipid peroxidation in liposomal systems. **Food Research International**, vol. 50, p. 129-134, 2013.

- LUNA-FREIRE, K. R.; TORMENA, C. F.; COELHO, F.; **Synlett.**, p. 2059-2063, 2011.
- MASUDA, M.; SUZUKI, N.; TANIGUCHI, S.; OIKAWA, T.; NONAKA, T.; IWATSUBO, T.; HISANAGA, S.; GOEBERT, M.; HASEGAWA, M.; **Biochemistry.**, vol. 45, p. 6085-94, 2006.
- MATEUS, C. R.; COELHO, F. **Journal of the Brazilian Chemical Society.**, vol. 16, p. 386, 2005.
- MORITA, K.; SUZUKI, Z.; HIROSE, H. **Bulletin of the Chemical Society of Japan.** vol. 41, n. 11, p. 2815, 1968.
- MURAKAMI, A.; TOYOTA, K.; OHURA, S.; KOSHIMIZU, K.; OHIGASHI, H. Structure–activity relationships of (1'S)-1'-Acetoxychavicol acetate, a major constituent of a southeast Asian condiment plant *Languas galangal*, on the inhibition of tumor-promoter-induced Epstein–Barr virus activation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.**, v. 48, p. 1518-1523, 2000.
- NARENDER, P.; SRINIVAS, U.; RAVINDER, M.; RAO, A.; RAMES, Ch.; HARAKISHORE, K.; GANGADASU, B.; MURTHY, U. S. N.; RAO, J.; **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 14, p. 4600, 2006.
- NEISES, B.; STEGLICH, W.; Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. **Angewandte Chemie International Edition.**, vol 17, n. 7, p. 522-524, 1978.
- NIEHUES, M.; STARK, T.; KELLER, D.; HOFMANN, T.; HENSEL, A.; Antiadhesion as a functional concept for prevention of pathogens: *N*-Phenylpropenoyl-L-amino acid amides as inhibitors of the *Helicobacter pylori* BabA outer membrane protein. **Molecular Nutrition & Food Research.** vol 55, n.7, p. 1104-1117, 2011.
- ONO, K.; YAMADA, M.; **Journal of Neurochemistry.**, vol 97, p. 105-115, 2006.
- PARK, J.B.; SCHOENE, N.; N -Caffeoyltyramine detencões crescimento de células U937 e Jurkat pela inibição da proteína tirosina fosforilação e induzindo a caspase-3 Cancer. **Organic Letters**, vol. 202, p. 161-171, 2003.
- PARK, J. B.; N-coumaroyldopamine and N-caffeoyldopamine increase cAMP via beta 2-adrenoceptors in myelocytic U937 cells. **The FASEB Journal**, vol.19, p. 497–502, 2005.
- PARK, J. B., & SCHOENE, N. N; Clovamide-type phenylpropenoic acid amides, N-coumaroyldopamine and N-caffeoyldopamine, inhibit platelet–leukocyte interactions via suppressing P-selectin expression. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, vol. 317, p. 813–819, 2006.
- PARK, S-H.; OH, H-S.; KANG, M-A. CHO, H.; PRASAD, J. B.; WON, J.; LEE, K-H. The structure–activity relationship of the series of non-peptide small antagonists for p56lck SH2 domain. **Bioorganic & Medicinal Chemistry.** vol 15, n. 1, p. 3938 - 3950, 2007.
- PARK, S. U.; UDDIN, M. R.; XU, H.; KIM, Y. K.; LEE, S. Y.; **African Journal of Biotechnology.**, vol. 7, p. 4959-4965, 2008.
- PATRA, A.; BATRA, S.; BHADURI, A. P.; KHANNA, A.; CHANDER, R.; DIKSHIT, M.; **Bioorganic & Medicinal Chemistry.**, vol. 11, p. 2269, 2003.
- PAVIA, D.L., LAMPMAN, G.M., KRIZ, G.S., Introdução a espectroscopia. **Editora Cengage**, 2010.
- PRICE, K.E.; BROADWATER, S.J.; WALKER, B.J.; MCQUADE, D.T.; **Organic Chemistry.**, vol. 70, p. 3968, 2005.

- PRICE, K.E.; BROADWATER, S.J.; JUNG, H.M.; MCQUADE, D.T.; **Organic Letters**, vol. 71, p. 47, 2005.
- ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N.; **Journal of the American Chemical Society**, vol. 129, p. 15513, 2007.
- RODRIGUES JR, M. T.; GOMES, J. C.; SMITH, J.; **Tetrahedron Letters**, vol. 51, p. 4988, 2010.
- ROY, D.; MUKHOPADHYAY, S.; **Indian Journal of Experimental Biology**, vol. 50, p. 817-825, 2012.
- RYU, D. H.; HWANG, G. S.; KIM, K. H.; PARK, J. H.; KIM, H. J.; **Int. Patent 110655 A1**, 2009.
- SALTAS, D.; PAPPAS, C.S.; DAFERERA, D.; TARANTILIS, P. A.; POLISSIOU, M.G. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 61, p. 3235-3241, 2013.
- SALVADOR, I.; ALENCAR, S, M.; Atividade antioxidante e teor de resveratrol em cacau, chocolates, achocolatados em pó e bebidas lácteas achocolatadas. 90f.:il **Dissertação** (Mestrado) - Centro de Energia Nuclear na Agricultura da Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2011.
- SANBONGI, C.; OSAKABE, N.; NATSUME, M.; TAKIZAWA, T.; GOMI, S.; OSAWA, T. antioxidativa Polifenóis Isolados de *Theobromacacao*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** vol 46, p. 454-457, 1998.
- SILVEIRA, G. P. C.; COELHO, F. Enantioselective synthesis of 2-ethyl-2,3-dihydrobenzofuran carboxylic acid, direct precursor of (+)-efaroxan, from a Baylis-Hillman adduct. **Tetrahedron Letters**. vol. 46, n. 38, p. 6477, 2005.
- SREEVANI, R.; MANJULA, A.; RAO, B.V.J. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, vol. 48, p. 586, 2011.
- TRAZZI, G.; ANDRÉ, M. F.; COELHO, F. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, vol. 21, p. 2010, 2010.
- VALDERRAMA, L.; ROMERO, R.B.; ROMERO, A.L.; Estudo visando à síntese de ésteres e amidas derivadas do ácido cinâmico com potencial atividade antiretroviral. **SICITE da UTFPR**, Campo Mourão, 2012.
- VARATHARAJU, G.; ABINAYA, V.; LAKSHMI.; KEERTHANA, P.; ARUN PRASAD, A. S.; **Journal of Advanced Bioinformatics Applications and Research**, vol. 4, p. 410-414, 2013.
- VENKATACHALAM, K., GUNASEKARAN, S., JESUDOSS, V.A.S., NAMASIVAYAM, N., **Experimental and Toxicologic Pathology**. vol. 65, p. 409-418, 2007
- YOSHIHARA, T.; YOSHIKAWA, H.; SAKAMURA, S.; SAKUMA, T.; Clovamides. L-dopa conjugated with trans- and cis-caffeic acids in red clover (*Trifolium pratense*). **Agricultural and Biological Chemistry**. vol. 38, p. 1107-1109, 1974.
- ZENG, H.; LOCATELLI, M.; BARDELLI, C.; AMOROSO, A.; COÏSSON, J. D.; TRAVAGLIA, F.; ARLORIO, M.; BRUNELLESCHI, S. *Anti-inflammatory Properties of Clovamide and Theobromacacao Phenolic Extracts in Human Monocytes: Evaluation of Respiratory Burst, Cytokine Release, NF- κ B Activation, and PPAR γ Modulation*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 59, n. 10, p. 5342-5350, 2011.